

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Пермский государственный национальный
исследовательский университет»

На правах рукописи

Червяков Артем Валентинович

**СИНТЕЗ И НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
8-АРОИЛПИРРОЛО[1,2-*a*]ПИРАЗИН-1,6,7-ТРИОНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Масливец Андрей Николаевич

Пермь - 2017

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	10
1.1 Синтез гетарено[<i>e</i>]пиррол-2,3-дионов	10
1.2 Реакции гетарено[<i>e</i>]пиррол-2,3-дионов с нуклеофилами	18
1.2.1 Реакции с О-нуклеофилами	18
1.1.2 Реакции с S-нуклеофилами	19
1.1.3 Реакции с N-нуклеофилами	20
1.1.3 Реакции с 1,2-N,N-бинуклеофилами	22
1.1.4 Реакции с 1,4-N,N-бинуклеофилами	24
1.1.3 Реакции с 1,4-N,S-бинуклеофилами.....	28
1.1.3 Реакции с 1,3-C,N-бинуклеофилами	30
Выводы по главе 1	32
Глава 2. Синтез и нуклеофильные превращения 8-ароилпирроло[1,2- <i>a</i>]пиазин-1,6,7-трионов (обсуждение полученных результатов)	36
2.1 Синтез пирроло[1,2- <i>a</i>]пиазин-1,6,7-трионов.....	36
2.2 Взаимодействие ППТ с водой и спиртами	43
2.3 Взаимодействие с тиофенолом	49
2.4 Взаимодействие с первичными аминами	52
2.5 Взаимодействие с 1,2-диаминми	55
2.5.1 Реакция с <i>o</i> -фенилендиаминми.....	55
2.5.2. Реакция с 3,4-диаминофуразанми	59
2.5.3 Реакция с этилендиаминми	62
2.6 Взаимодействие с 2-аминотиофенолми	63
2.7 Взаимодействие с 3-аминоциклогекс-2-енми	67
2.8 Взаимодействие с арилгидразинми и 4-нитробензгидразидми.....	73
2.8.1 Реакция с 4-нитробензгидразидми	74

2.8.2 Реакция с 2,4-динитрофенилгидразином.....	77
2.8.3 Реакция с 4-нитрофенилгидразином.....	78
2.9 Взаимодействие с 1,3-индандионом	80
Глава 3. Экспериментальная часть	85
3.1. Методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений.....	85
3.2 Скрининг биологической активности полученных соединений.....	115
Заключение	117
Выводы	118
Список сокращений.....	121
Список литературы	122

Введение

Актуальность проблемы. Одной из задач, стоящих перед современной органической химией, является изучение химических свойств различных карбонильных производных гетероциклов, на основе которых возможно получение новых классов гетероциклических соединений, в том числе обладающих полезными свойствами.

Гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы (1*H*-пиррол-2,3-дионы, аннелированные по стороне [*e*] гетерофрагментом) и их 4-ацилзамещенные производные являются легкодоступными, высокоактивными полиэлектрофильными субстратами, на основе которых синтезирован широкий спектр гетероциклических соединений, в том числе обладающих фармакологической активностью. Противодиабетическая [1] и противовоспалительная [2] активности обнаружены у продуктов дециклизации пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов (ПБТ) и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионов (ПХТ) действием гетариламинов. Анальгетическая активность обнаружена у продуктов взаимодействия ПБТ с 3-аминоциклогекс-2-енонами [3] и ПХТ с арилгидразинами [4]. Антимикробная активность обнаружена у продуктов взаимодействия ПБТ с 1,2-дигидроксиаминоциклогексаном [5] и ПХТ с 3-аминоциклогекс-2-енонами [6]. Антикоагулянтная [7] и противораковая [8] активности обнаружены у продуктов взаимодействия пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2,3-дионов (ПИД) с *o*-фенилендиамином. Реакционная способность гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов изменяется при варьировании природы гетерофрагмента. В связи с вышесказанным интерес исследователей к нуклеофильным превращениям гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов неуклонно растет.

Нуклеофильные превращения пирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов (ППТ) ранее не изучались, а представители данного класса не были известны. Вместе с тем, структура ППТ отличается от структуры ПБТ, ПХТ и ПИД отсутствием бензольного кольца, аннелированного гетерофрагменту гетарено[*e*]пиррол-2,3-диона, что позволяет ожидать наличия необычной реакционной способности.

ППТ являются структурными аналогами дикетопиперазинов, самых малых циклических пептидов из известных, природные 2,5-дикетопиперазины (бревианамиды [9], трипростатины [10], макулозин [11] и т.д.), а также синтетические *N*-замещенные пирролопиперазины проявляют противоопухолевую, фитотоксическую и другие виды активности [12]. Все это позволяет ожидать наличия фармакологической активности у ППТ и продуктов их нуклеофильных превращений.

Приведенные данные свидетельствуют об актуальности исследования нуклеофильных превращений ППТ с точки зрения фундаментальной и прикладной науки.

Степень разработанности темы исследования. Большинство ранее проведенных исследований в рамках обозначенной темы посвящено изучению нуклеофильных превращений пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2,3-дионов, пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионов. Пирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионы ранее не были известны.

Цель работы. Разработка метода синтеза и комплексное использование пирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов в реакциях нуклеофильного присоединения, гетероциклизации, дециклизации и перегруппировки. Установление закономерностей «структура нуклеофила – регионаправленность реакции» с целью сформулировать критерии позволяющие прогнозировать исход реакций.

Задачи исследования.

1. Разработать методику синтеза 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов.
2. Исследовать взаимодействие ППТ с О-, S- и N-мононуклеофилами.
3. Исследовать взаимодействие ППТ с 1,2-N,N-, 1,3-C,N-, 1,3-C,O-, 1,4-N,N- и 1,4-N,S-бинуклеофилами.
4. Изучить влияние пиперазинового фрагмента ППТ и структуры нуклеофила на направление реакций.
5. Скрининг биологической активности синтезированных соединений.

Научная новизна и теоретическая значимость работы.

Проведенное исследование расширило и углубило существующие знания о химических превращениях гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов, усилило прогностические возможности химии 1*H*-пиррол-2,3-дионов. Впервые установлена структура интермедиата в реакции 3-метиленпиперазин-2-онов с оксалилхлоридом. Изучено влияние природы моноклеофилов на направление реакции с 8-арилпирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7(2*H*)-трионами, причем в случае *N*-моноклеофилов направление реакции удастся контролировать варьированием полярности растворителя и температуры реакции. Исследованы рециклизации ППТ под действием ариламинов, 3-аминоциклогекс-2-енонов, 2,4-динитрофенилгидразина, приводящие к построению малодоступных гетероциклических систем 4-(пиперазин-2-илиден)пиррола и спиро[индол-3,2'-пиррола]. Изучены гетероциклизации ППТ под действием 1,2-диаминов, *o*-аминотиофенола, биндона, приводящие к построению малодоступных или ранее недоступных гетероциклических систем пиазино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепина, их [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]- и бензо[*b*]аналогов, бензо[*b*]пиазино[1',2':1,2]пирроло[3,2-*f*][1,4]тиазепина и спиро[инден-2,8'-[7,13*b*]метаноиндено[2,1-*c*]пиазино[1,2-*a*]азепина. На примере взаимодействия ППТ с 4-нитрофенилгидразином наблюдался [1,4]-ацилотропный сдвиг ароильной группы, редкий пример для химии гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов. На примере взаимодействия ППТ с биндоном наблюдалось перспективное для синтетической органической химии [3+3] присоединение, приводящее к образованию двух углерод-углеродных связей в мягких условиях. Исследовано влияние заместителей в нуклеофильных реагентах на направление реакций и выход продуктов.

Практическая значимость. Разработаны препаративные методы синтеза ранее неописанных пирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов, 8а-хлорпирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов, 8а-гидроксипирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов, 8а-алкоксипирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов, 8а-ариллтиопирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов, 8а-гетариламинопирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов 4-(пипера-

зин-2-илиден)пирролидин-2,3-дионов, пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-1,6,7-трионов, бензо[*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-1,6,7-трионов, [1,2,5]оксадиаоло[3,4-*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-1,6,7-трионов, бензо[*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[3,2-*f*][1,4]тиазепин-1,6,7-трионов, 4'-гидрокси-1'-(2-(фениламино)этил)спиро[индол-3,2'-пирролов], 1'-[2-(фениламмоний)этил]спиро[индол-3,2'-пиррол]-4'-олатов, N'-[пирроло[1,2-*a*]-пиразин-8-ил]бензгидразидов, N'-(пирроло[1,2-*a*]пиразин-7-илиден)бензгидразидов, спиро[инден-2,8'-[7,13*b*]метаноиндено[2,1-*c*]пиразино[1,2-*a*]азепин]-1,1',3,6',13'-пентаонов. Разработан новый подход к синтезу аналогов цикло(Gly-Pro), представителя 2,5-дикетопиперазинов – самых малых циклических пептидов из известных.

Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, проявляющие анальгетическую активность, превышающую активность препарата сравнения анальгина.

Методология и методы исследования. При разработке методик синтеза соединений произведен поиск оптимального соотношения реагентов, полярности используемого растворителя, температуры и времени реакций. Контроль за протеканием реакций проводился визуально и с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Выходы рассчитаны по выделенным продуктам реакций. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена с помощью ТСХ и *ультра*-высокоэффективной жидкостной хроматографии. Структура и состав синтезированных соединений установлены с помощью самых современных методов: спектроскопия ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , элементного анализа, рентгеноструктурного анализа (РСА).

Положения, выносимые на защиту:

- Новый метод синтеза 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионов.
- Общие закономерности и специфические особенности взаимодействия пирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов с O-, S-, N-моноклеофилами и с 1,2-N,N-, 1,3-C,N-, 1,3-C,C-, 1,4-N,N-, 1,4-N,S-бинуклеофилами.

- Исследование строения синтезированных соединений с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа.
- Скрининг биологической активности синтезированных соединений.

Достоверность полученных данных подтверждается использованием самых современных методов определения структуры, состава и чистоты органических соединений.

Личный вклад автора заключается в поиске, анализе и обобщении научной литературы по синтезу и химическим свойствам гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов, планировании и выполнении химических экспериментов, анализе экспериментальных и спектральных данных, обработке и обобщении результатов. Диссертант осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций результатов проведенных исследований.

Апробация. Результаты работы доложены на III Международной конференции “Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2012), VII Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и наноматериалам «Менделеев-2013» (Санкт-Петербург, 2013), III всероссийской конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014).

Публикации. По материалам работы опубликовано 4 статьи в рецензируемом научном журнале, входящем в перечень ВАК, получены 1 патент на изобретение и 1 положительное решения по заявке на получение патента РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим числом 138 страниц машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части и заключения, содержит 13 рисунков, 3 таблицы. Список литературы включает 127 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

Благодарность. Автор выражает благодарность канд. хим. наук Слепухину П.А. (Институт органического синтеза УрО РАН, г.Екатеринбург) и канд. хим. наук Дмитриеву М.В. (ПГНИУ, г.Пермь) за проведение рентгеноструктурных

исследований, канд. хим. наук Кодессу М.И. (Институт органического синтеза УрО РАН, г.Екатеринбург) и канд. хим. наук Мокрушину И.Г. (ПГНИУ, г.Пермь) за проведение исследований соединений методом спектроскопии ЯМР, ведущему инженеру Шавриной Т.В. за запись ИК спектров, канд. фарм. наук Махмудову Р.Р. за проведение скрининга биологической активности синтезированных соединений (Естественнонаучный институт, г.Пермь).

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проект № 965), Министерства образования Пермского края (конкурс МИГ) и Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 12-03-31157, 12-03-00696, 13-03-96009, 14-03-96005, 14-03-92693, 16-43-590613).

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Синтез гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов

Существуют несколько подходов к синтезу 1*H*-пиррол-2,3-дионов, среди них: взаимодействие первичных енаминов с оксалилхлоридом, циклизация амидов 2,4-диоксобутановых кислот, 1,3-диполярное циклоприсоединение эфиров ацетилендикарбоновых кислот к N-оксидам циклических иминов и различного рода перегруппировки [13-18]. Наиболее простым и удобным способом синтеза 1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных по стороне [*e*] гетерофрагментом, является взаимодействие гетероциклического енамина с оксалилхлоридом. Ранние публикации по синтезу гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов были освещены в нескольких обзорах [13-16], поэтому в первом разделе первой главы приведены публикации за последние 20 лет.

При взаимодействии 2-метиленимидазолидина с диэтилоксалатом в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (*n*-ТСК) происходит ацилирование групп β-СН и NH енамина диэтилоксалатом и образование пирроло[1,2-*a*]имидазол-5,6-диона [19].

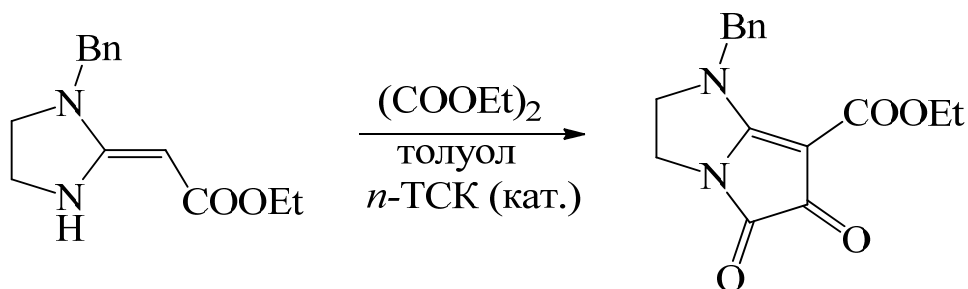


Схема 1.1

Термическая рециклизация имидазо[1,2-*b*]изоксазолов приводит к образованию пирроло[1,2-*a*]имидазол-5,6-дионов [20].

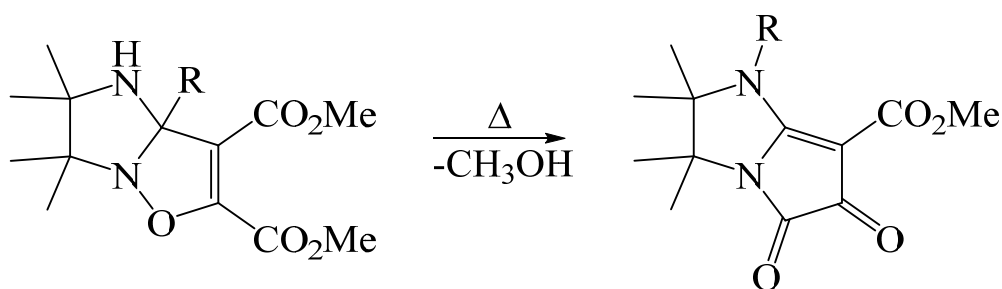


Схема 1.2

При взаимодействии 4,5-дигидроимидазол N-оксида и эфиров ацетилендикарбоновых кислот образуются имидазо[1,2-*b*]изоксазолы, однако их выделить не удастся вследствие легкой рециклизации в пирроло[1,2-*a*]имидазол-5,6-дионы [21].

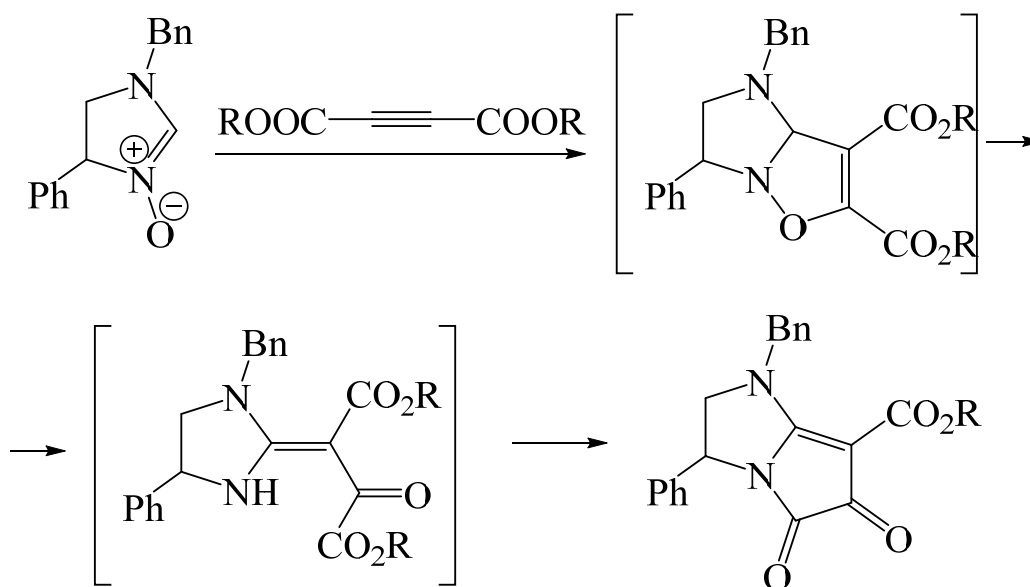


Схема 1.3

2-Метилиден-3,6-дигидро-2*H*-1,3-тиазины и 2-метилиден-1,3-тиазолидины при обработке оксалилхлоридом в присутствии триэтиламина образуют 2*H*-пирроло[2,1-*b*][1,3]тиазин-6,7-дионы и 2,3-дигидропирроло[2,1-*b*][1,3]тиазол-5,6-дионы, структурные аналоги пенициллинов и цефалоспоринов [22].

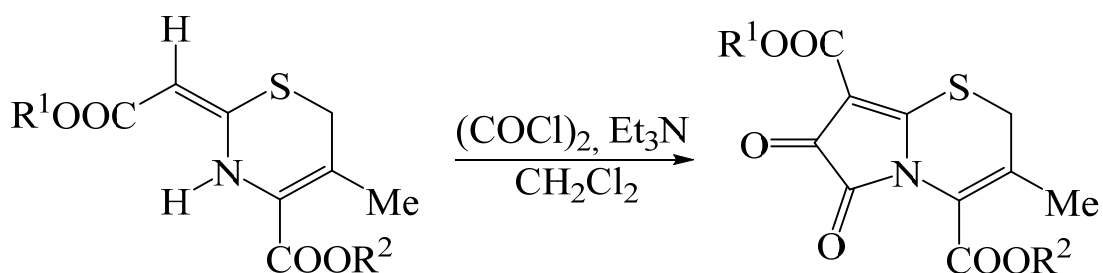


Схема 1.4

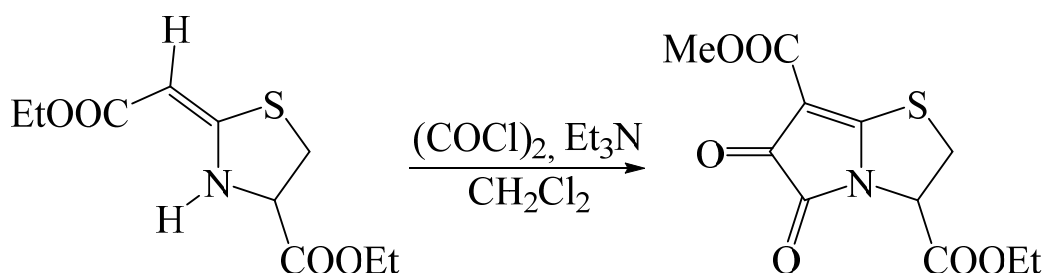


Схема 1.5

3-Метил-2-тиа-4-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ены, образующиеся при фотоциклизации тиазинов, при обработке оксалилхлоридом в присутствии триэтиламина образуют циклопропа[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]тиазол-4,5-дионы [22].

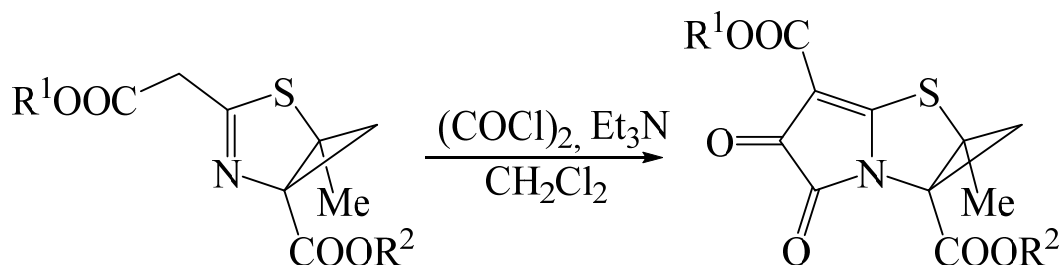


Схема 1.6

Реакция 6-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина с оксалилхлоридом в присутствии триэтиламина приводит к образованию с количественным выходом 5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-2,3-диона, промежуточного продукта в синтезе индольных алкалоидов (–)-*leucomidine B* и (+)-*leuconodine F* [23].

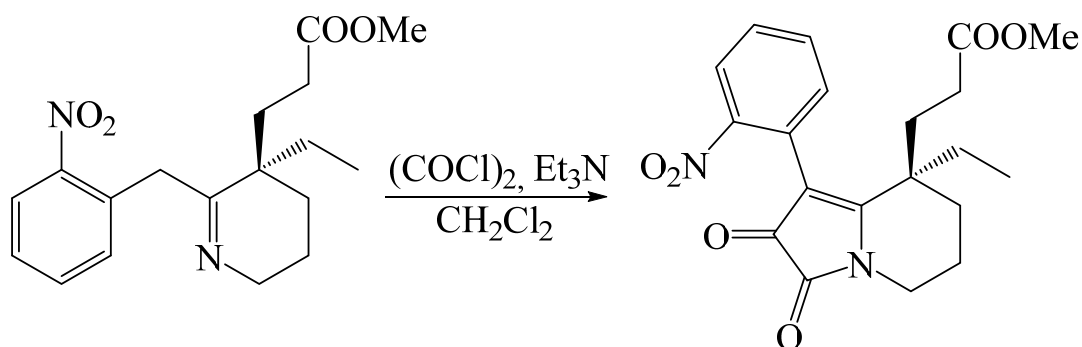


Схема 1.7

Гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы часто выступают в роли промежуточных продуктов в синтезе различных классов алкалоидов. При взаимодействии замещенных 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов с оксалилхлоридом в присутствии триэтиламина или пиридина образуются пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2,3-дионы [24-8], на основе которых возможен синтез эритриновых [34, 35] и апорфиновых [36] алкалоидов. Далее, для краткости, пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2,3-дионы будем называть просто пирролоизохинолиндионы

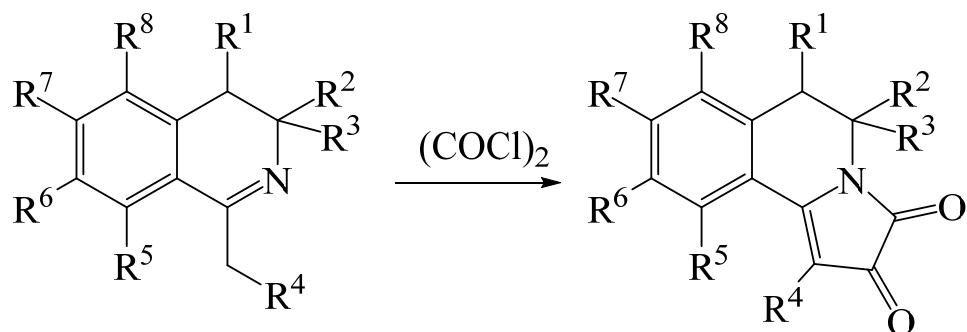
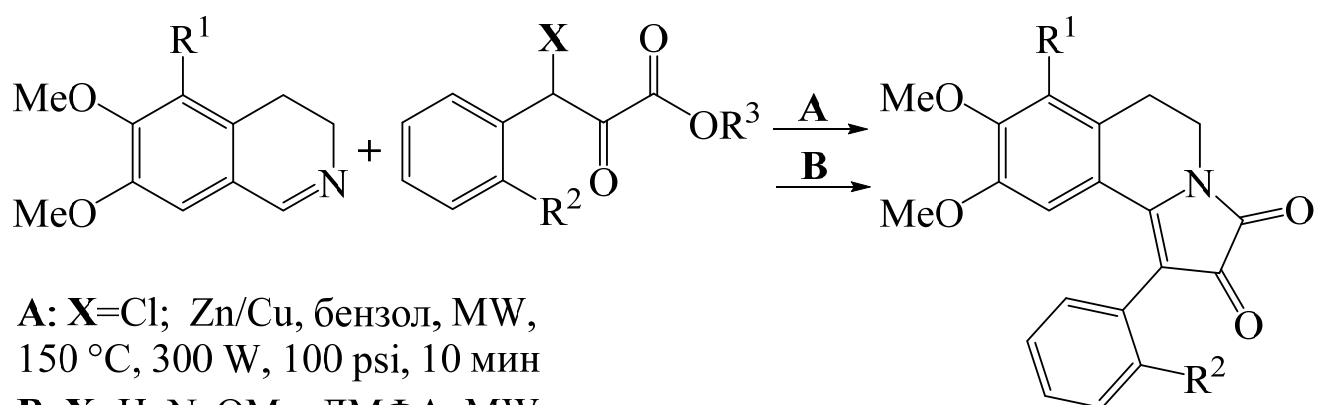


Схема 1.8

Взаимодействие 3,4-дигидроизохинолинов с фенилпироватами в присутствии цинка или метилата натрия также приводит к образованию пирролоизохинолиндионов [37].



A: X=Cl; Zn/Cu, бензол, MW,
150 °C, 300 W, 100 psi, 10 мин

B: X=H; NaOMe, ДМФА, MW,
150 °C, 300 W, 100 psi, 10 мин

Схема 1.9

Спиро[циклопропан-1,2'-[1,2]оксазоло[3,2-*a*]изохинолины], образующиеся при взаимодействии 3,4-дигидроизохинолин N-оксида и метилиденциклопропанов, при нагревании до 150°C перегруппировываются в пирролоизохинолиндионы [38].

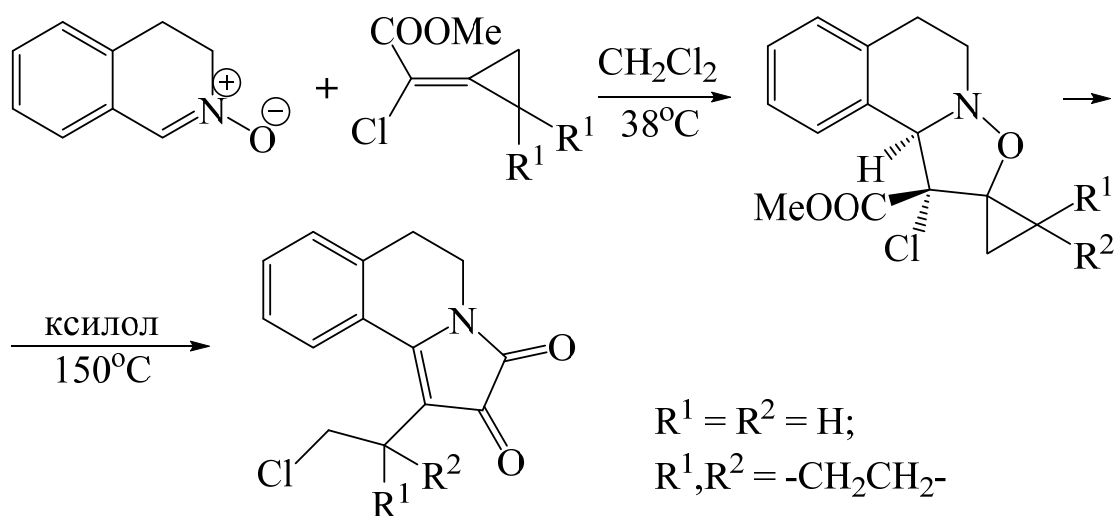
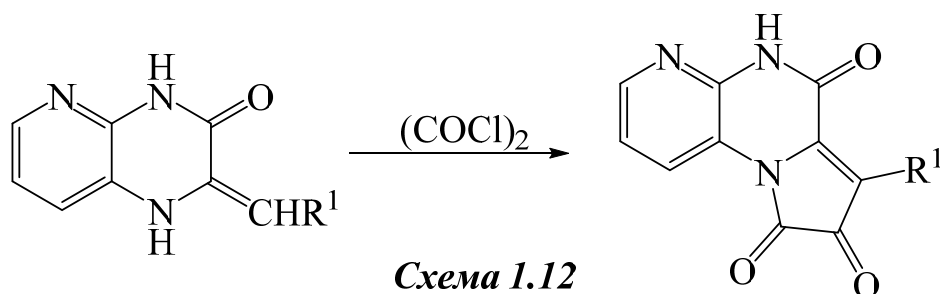
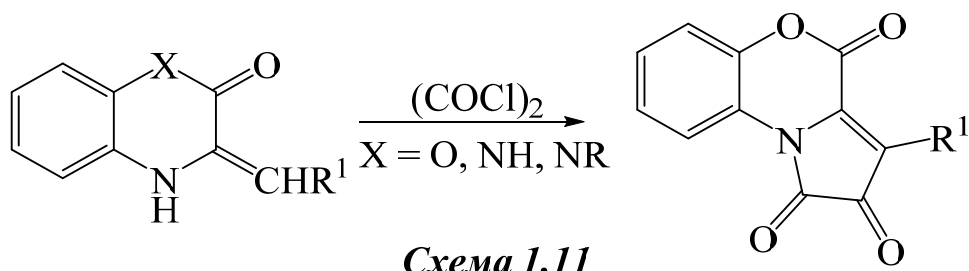


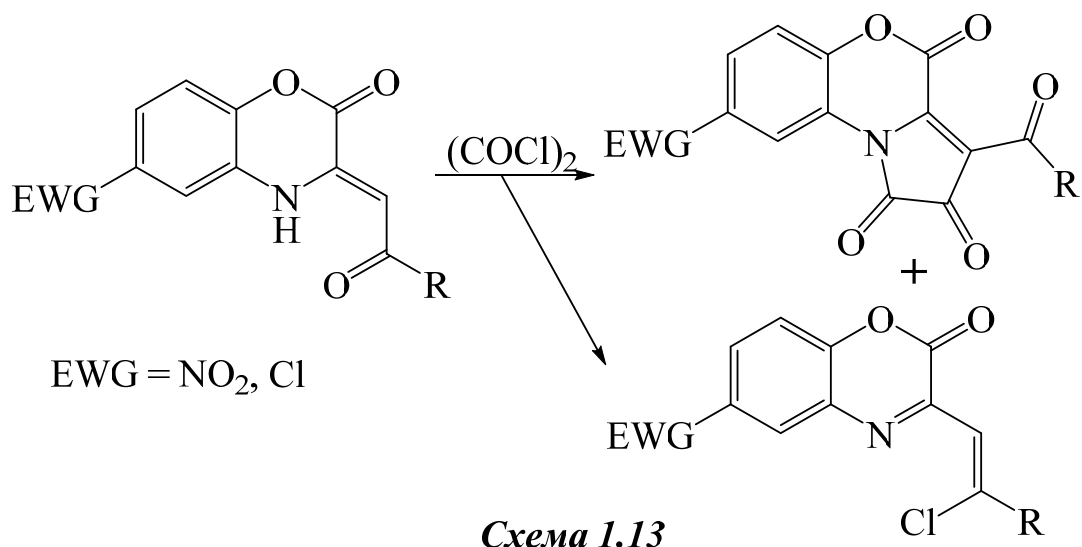
Схема 1.10

1,4-Бензоксазины, хиноксалины, пиридо[2,3-*b*]пиазины при взаимодействии с оксалилхлоридом образуют 1*H*-пиррол-2,3-дионы, аннелированные гетероциклами по стороне [*e*]: пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы [39], пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионы [40-43] и пиридо[2,3-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиазин-6,8,9-трионы [44]. Далее, для краткости, пирроло[2,1-

c][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионы будем называть просто пирролобензоксазинтрионы и пирролохиноксалинтрионы.



При взаимодействии 1,4-бензоксазин-2-онов, имеющих в положении 6 электроноакцепторную группу (EWG), с оксалилхлоридом, кроме ожидаемых пирролобензоксазинтрионов, в качестве минорных продуктов образуются 3-(2-хлорэтенил)-2*H*-1,4-бензоксазин-2-оны [45,46].



При взаимодействии этил 2-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-илиден)этаната с оксалилхлоридом кроме ожидаемого пирролохиноксалинтриона

в качестве минорного продукта образуется пирано[2,3-*b*]хиноксалин-2,3-дион [47,48].

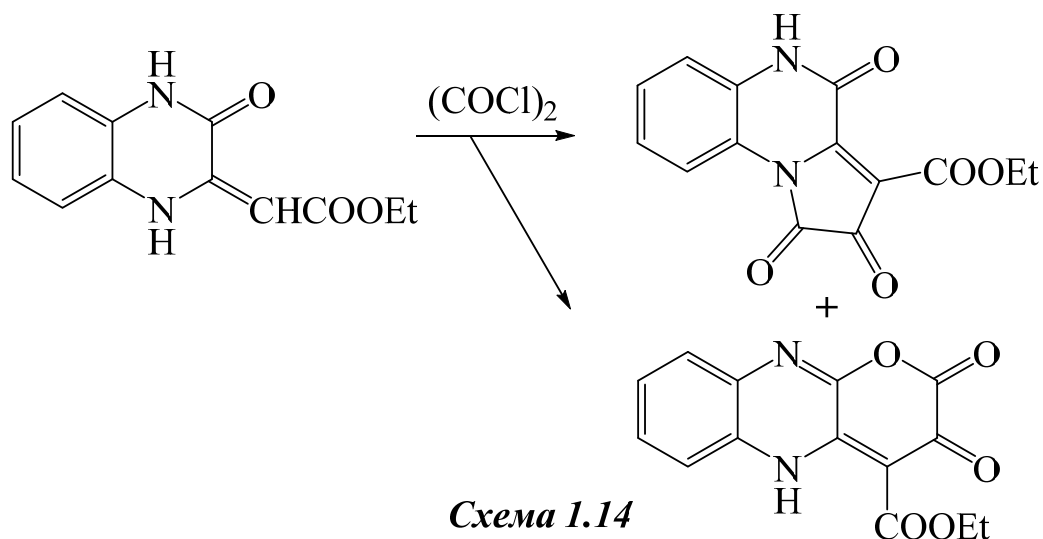


Схема 1.14

При взаимодействии 3-арил-*Z*-2-фенацилиден-1,2-дигидрохиноксалинов с оксалилхлоридом образуются пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2-дионы [49] или 3-фурилхиноксалины [49,50].

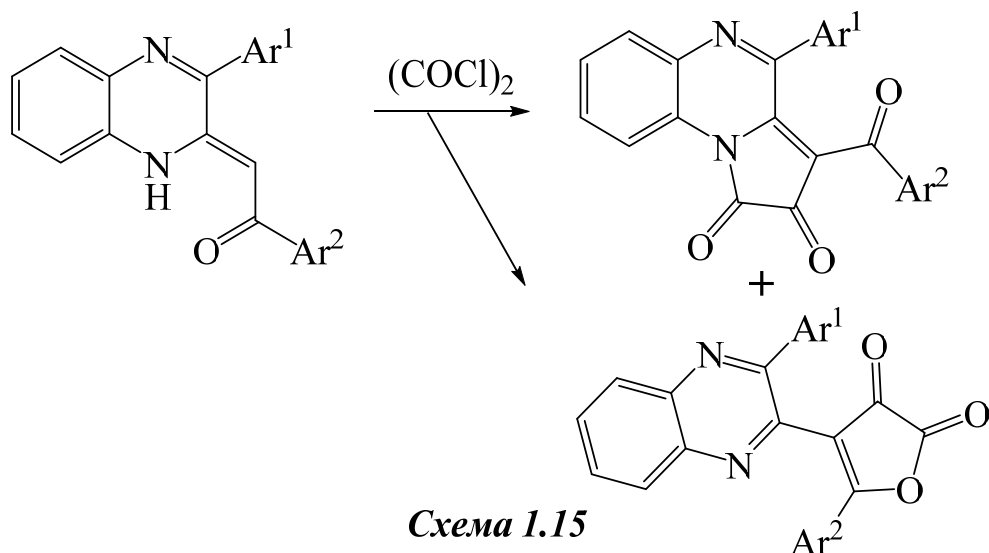


Схема 1.15

Интересные результаты показало исследование влияния размера цикла гетероциклического енамина на его взаимодействие с оксалилхлоридом. 2-Метилиденпирролидин при взаимодействии с оксалилхлоридом образует продукт С-ацилирования енаминофрагмента, 2-метилиденпиперидин – пирано[3,2-*b*]пиридин, а семичленный 2-метилиденазепан – 6,7,8,9-тетрагидро-2*H*-

пирроло[1,2-*a*]азепин-2,3(5*H*)-дион **a**, находящийся в равновесии с таутомерным 2-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-3*H*-пирроло[1,2-*a*]азепин-2-оном **b** [51,52].

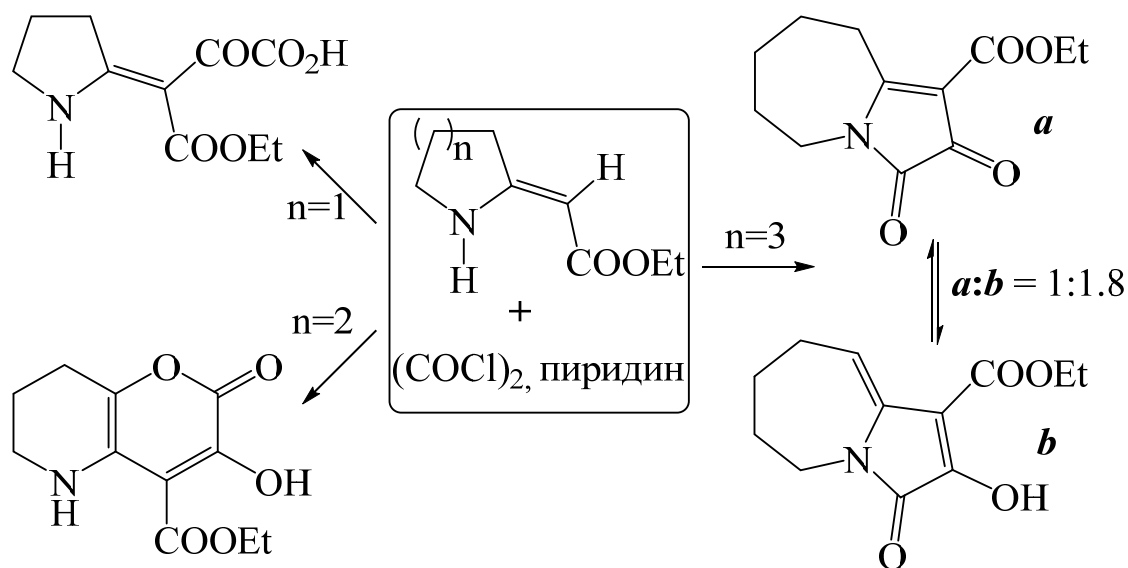


Схема 1.16

При взаимодействии 4,1-бензоксазепин-3-онов и хиназолин-4-онов с оксалилхлоридом образуются пирроло[1,2-*a*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионы [53] и пирроло[1,2-*a*]хиназолин-1,2,5-трионы соответственно [54]. Далее, для краткости, пирроло[1,2-*a*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионы будем называть просто пирролобензоксазепинтрионы.

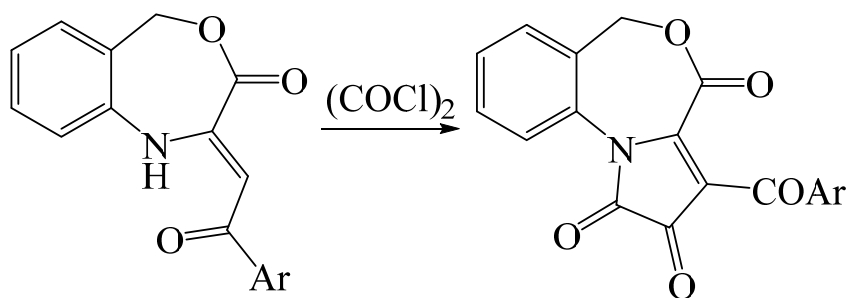


Схема 1.17

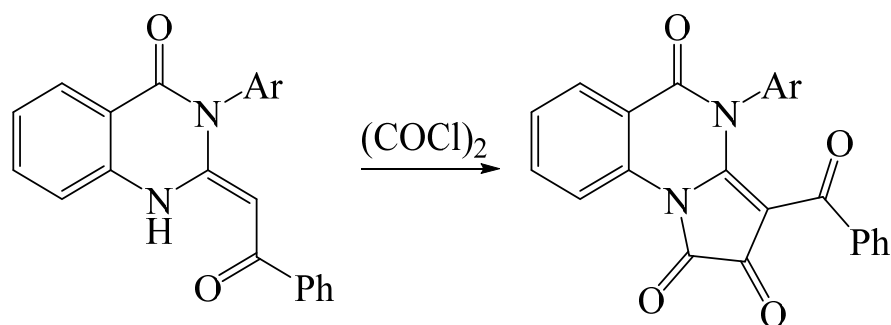


Схема 1.18

1.2 Реакции гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с нуклеофилами

1.2.1 Реакции с О-нуклеофилами

3-Ацилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы и 3-ацилпирроло[1,2-*a*]-хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионы обратимо присоединяют О-нуклеофилы к атому углерода в положении 5 1*H*-пиррол-2,3-дионного цикла с образованием соответствующих 4-ацил-3-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-онов [55-60]. Взаимодействие с водой и спиртами легко протекает при комнатной температуре и соотношении реагентов 1:1. Ужесточение условий реакции (повышение температуры или использование избытка О-нуклеофила) приводит к отщеплению оксалильного фрагмента и образованию исходных в синтезе гетарено[*e*]пирролдионов 1,4-бензоксазинонов и хиноксалинонов.

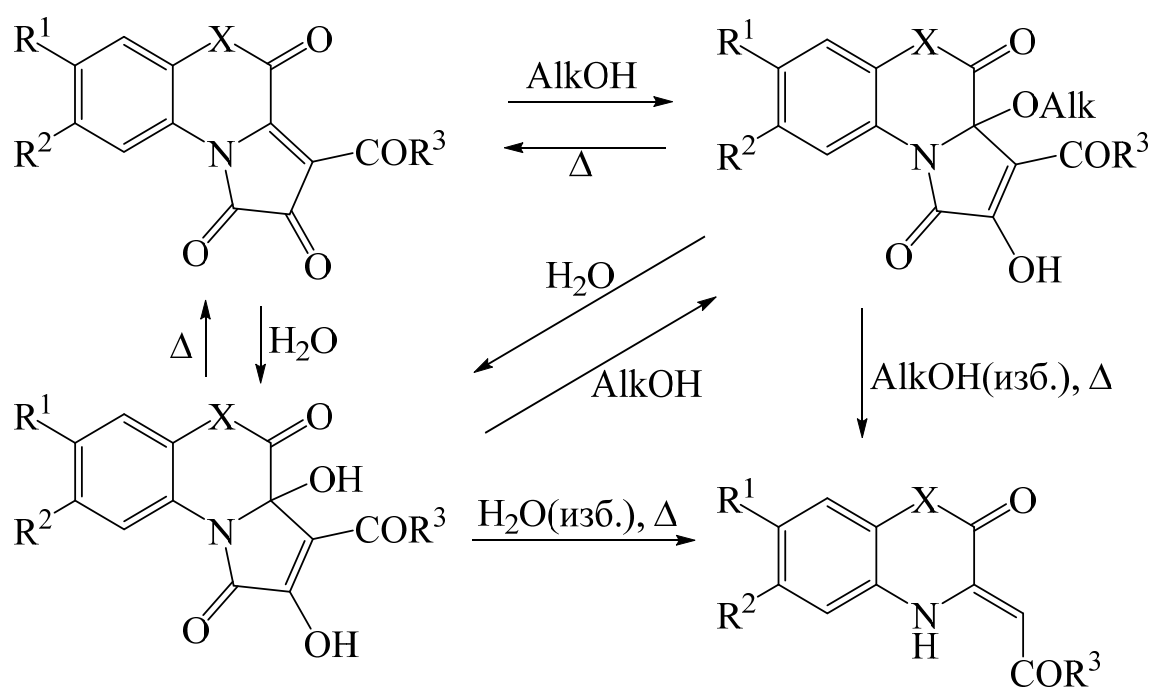


Схема 1.19 $X = O, NH, NR$.

При взаимодействии 3-ацилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов с метанолом, кроме хиноксалинонов, образуются метиловые эфиры 2,4-диоксобутановых кислот [57].

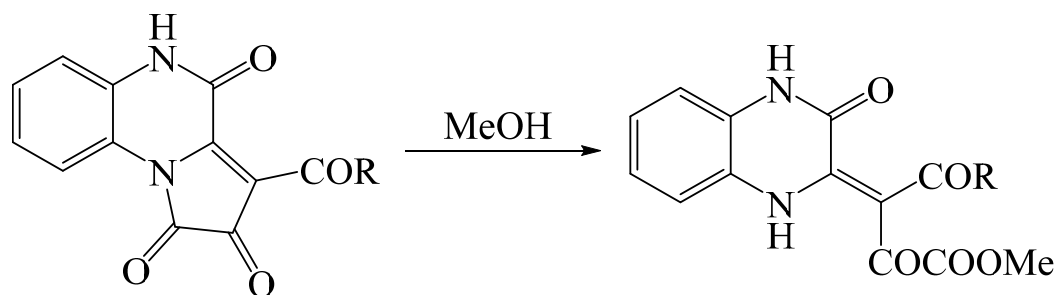
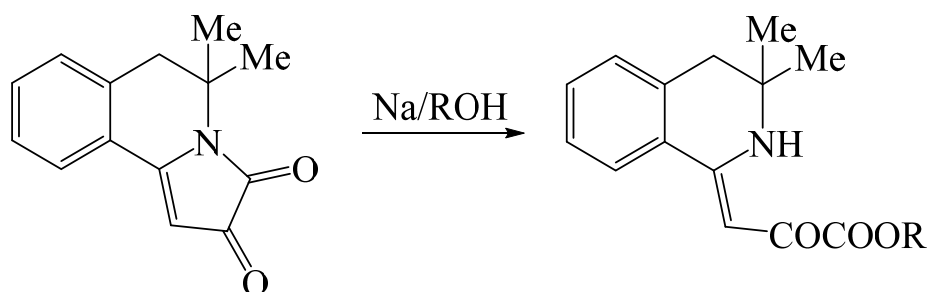


Схема 1.20

Пирролоизохинолиндионы реагируют с алкоголями с раскрытием пиррольного цикла и образованием енаминокетозэфиров 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [61].

Схема 1.21 R = Et, *i*-Pr.

1.1.2 Реакции с S-нуклеофилами

При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов с тиогликолевой кислотой образуются продукты присоединения меркаптогруппы реагента к атому углерода в положении 5 1*H*-пиррол-2,3-дионового цикла – [(3-бензоил-2-гидрокси-1,4-диоксо-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-3а(4*H*)-ил)сульфанил]уксусные кислоты [62].

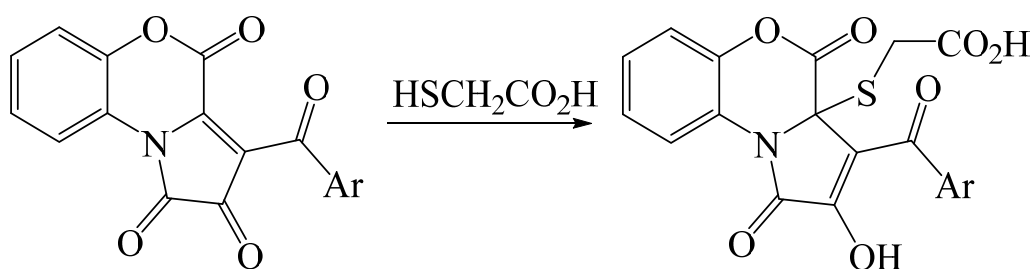


Схема 1.22

1.1.3 Реакции с N-нуклеофилами

Пирролобензоксазинтрионы и пирролохиноксалинтрионы взаимодействуют с первичными и вторичными аминами с образованием нескольких рядов продуктов. Продукты нуклеофильного присоединения аминогруппы аминов к атому C^5 1*H*-пиррол-2,3-дионового цикла [63,64] являются неустойчивыми вследствие обратимости первоначального присоединения и склонности к дальнейшим превращениям. Согласно литературным данным, они образуются во всех изученных взаимодействиях, однако выделены в индивидуальном виде лишь в ряде случаев. Наиболее часто при взаимодействии пирролобензоксазинтрионов и пирролохиноксалинтрионов с аминами происходит переамидирование γ -лактамного фрагмента гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов и образование амидов 2,4-диоксобутановых кислот [1,2,63,64,66]. В случае алкиламинов образующиеся на первой стадии N-алкиламиды 2,4-диоксобутановых кислот подвергаются внутримолекулярной циклизации амидов с образованием 5-гидроксипиррол-2,3-дионов [63,67,68]. Использование избытка N-нуклеофила в реакции с пирролобензоксазинтрионами и пирролохиноксалинтрионами приводит к образованию исходных в синтезе гетарено[*e*]пирролдионов 1,4-бензоксазинонов и хиноксалинонов [63].

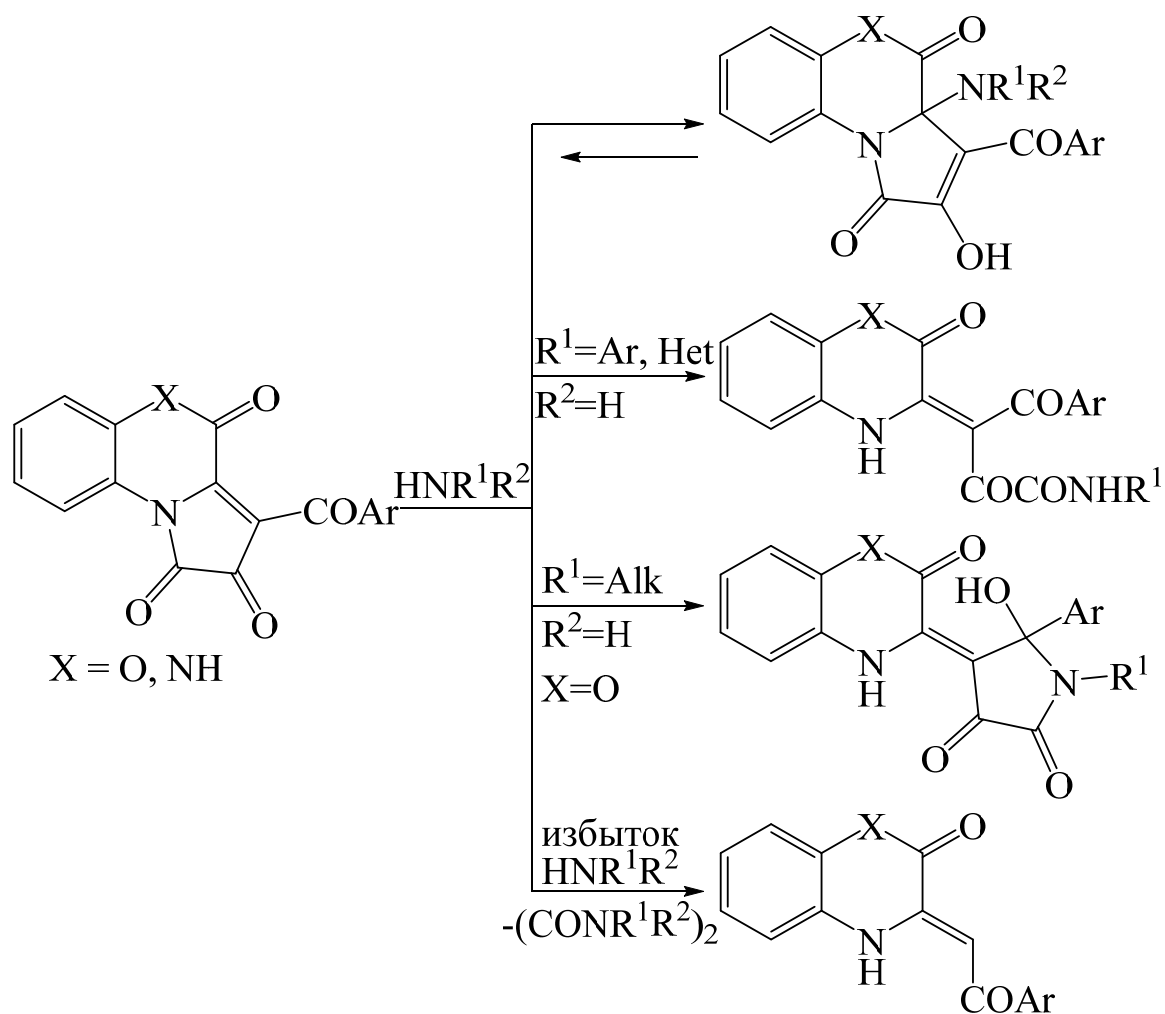


Схема 1.23

Пирролоизохинолиндионы реагируют с аммиаком, первичными и вторичными аминами с переамидированием γ -лактамного фрагмента и образованием амидов замещенных 2-оксoproпановых кислот [69-73].

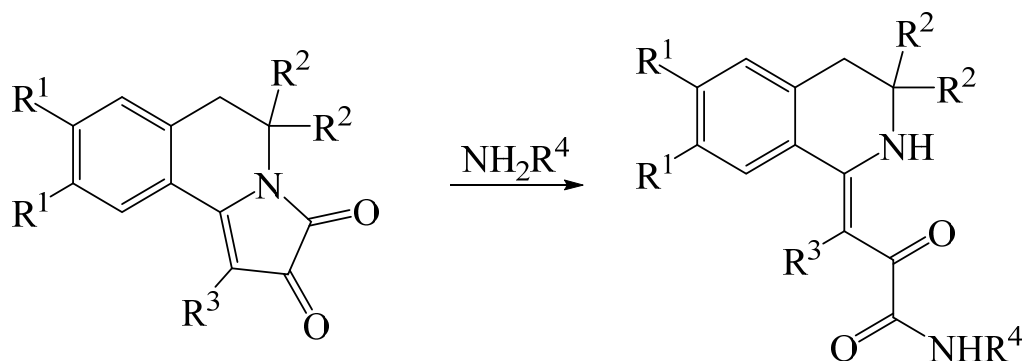


Схема 1.24

1.1.3 Реакции с 1,2-N,N-бинуклеофилами

Показано, что при взаимодействии пирролоизохинолиндионов с гидразинами образуются 2-гидразинилиден пирроло[2,1-*a*]изохинолин-3-оны [72,74-76] и гидразиды замещенных пировиноградный кислот [33,72,77-79].

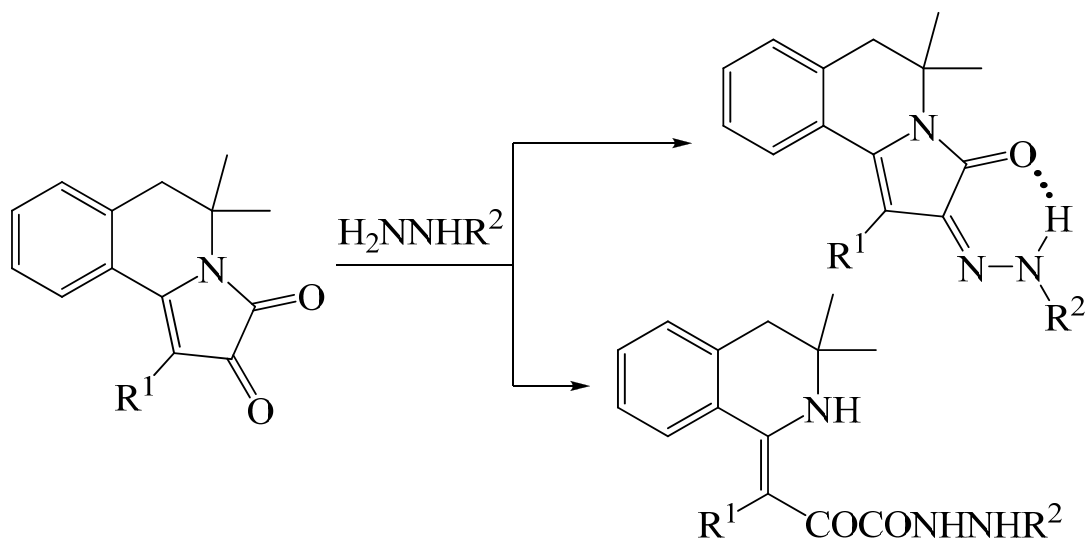


Схема 1.25

В некоторых случаях взаимодействие пирролоизохинолиндионов с гидразинами не останавливается на образовании собственно гидразидов замещенных пировиноградный кислот, а происходит их циклизация. При взаимодействии метил 5,5-диметил-2,3-диоксо-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-1-карбоксилата с гидразином образуется 4-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден)гексагидропиридазин-3,5,6-трион [75].

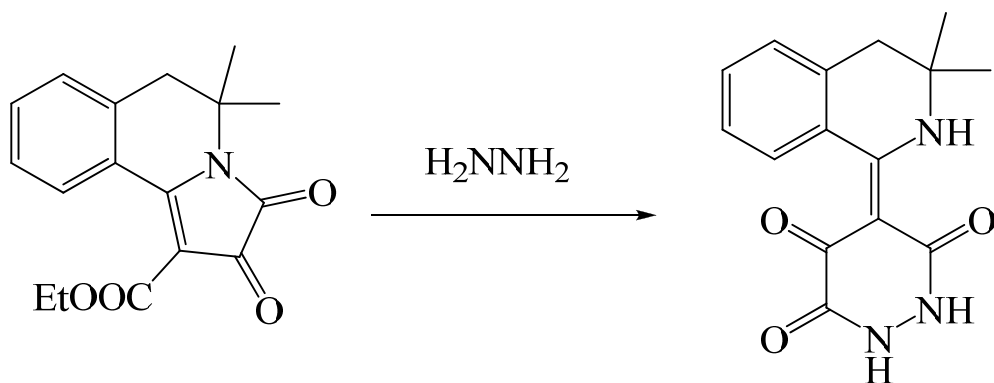


Схема 1.26

При взаимодействии пирролоизохинолиндионов с гидразином капролактама образуются 3,3-диметил-1-(1,2,4-триазоло[4,5-*a*]азепан-8-илкарбонилметилено)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины [80].

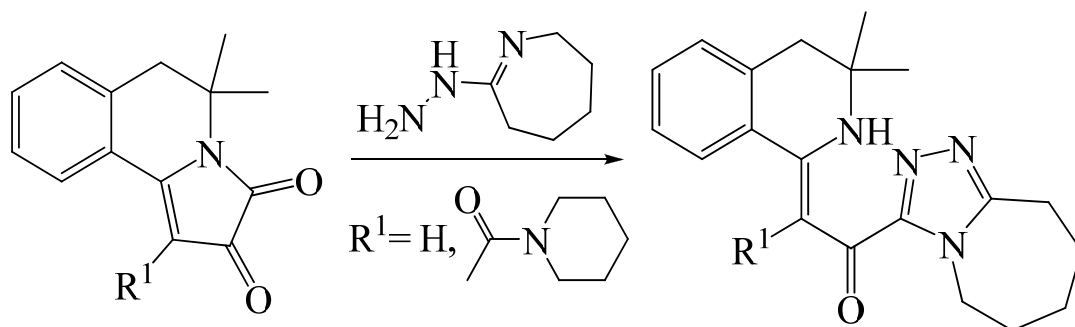


Схема 1.27

Пирролобензоксазинтрионы и пирролохиноксалинтрионы взаимодействуют с гидразинами и их производными с образованием продуктов присоединения к атому углерода C^{3a} [81] и продуктов взаимодействия с кетонной карбонильной группой $C^2=O$ (гидразонов) [4,81-85].

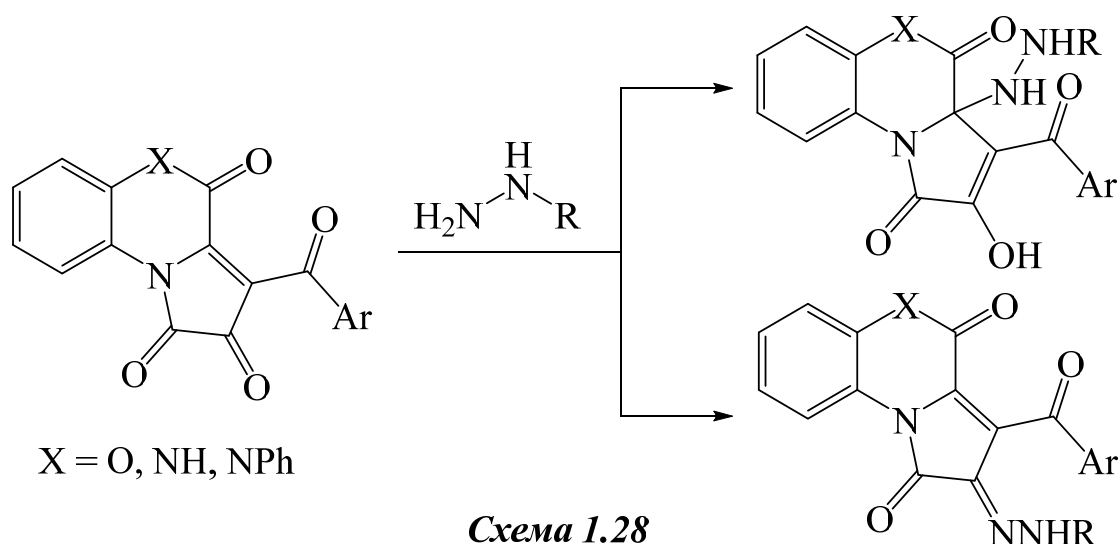


Схема 1.28

Для пирролохиноксалинтрионов известно еще одно направление взаимодействия с гидразинами и их производными – образование гидразидов 2,4-диоксобутановых кислот [70], которые при нагревании циклизируются с образованием пяти- [83,85-89] и шестичленных азагетероциклов [70].

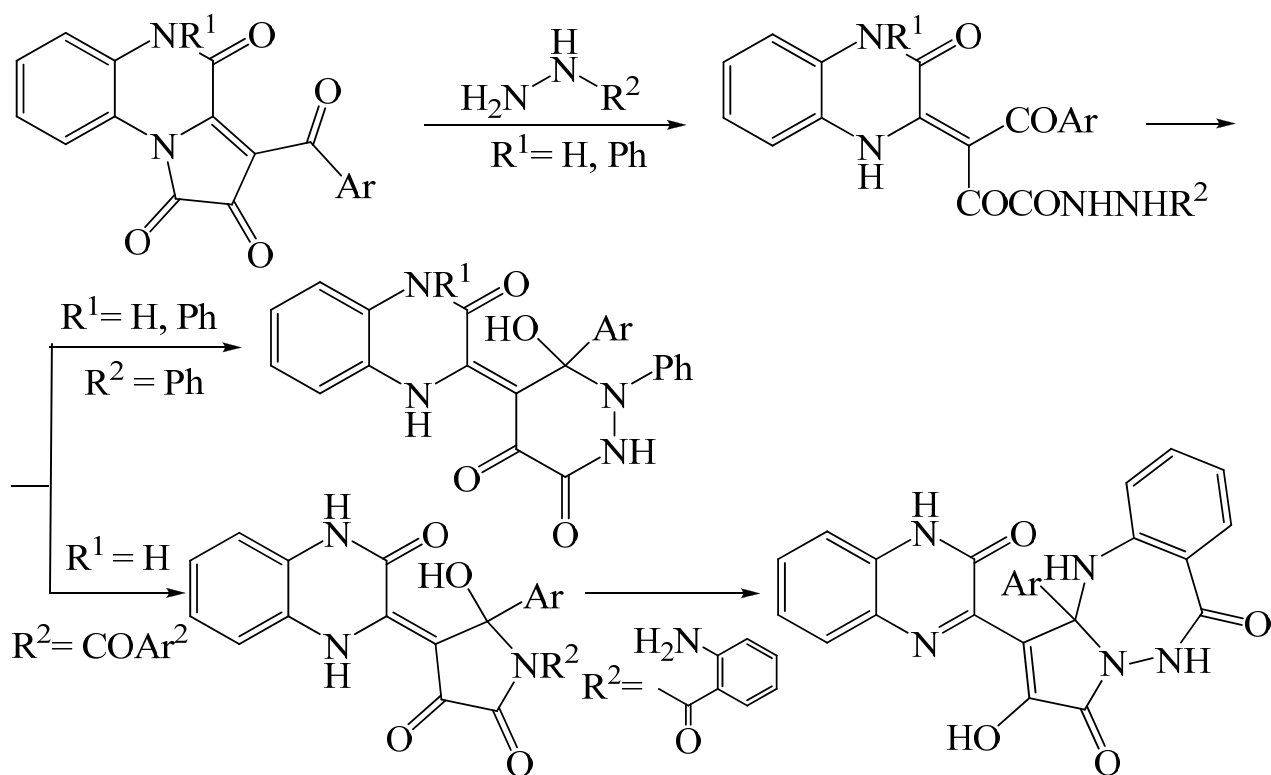


Схема 1.29

1.1.4 Реакции с 1,4-N,N-бинуклеофилами

Направление взаимодействия пирролоизохинолиндионов с ароматическими 1,2-диаминами зависит от условий проведения реакции. При кипячении в уксусной кислоте образуются бензо[*g*]хиноксалино[2,3-*b*]индолизины [28,90,7,91], обладающие противораковой активностью [8].

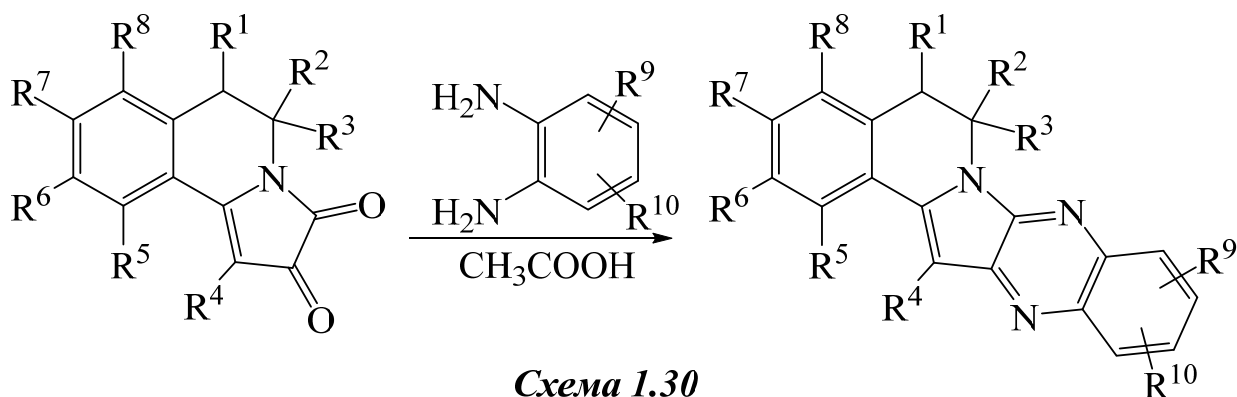


Схема 1.30

При взаимодействии пирролоизохинолиндионов с *o*-фенилендиамином в этаноле в присутствии каталитических количеств соляной кислоты образуются спиро[бензимидазол-2,2'-пирроло[2,1-*a*]изохинолины] [90].

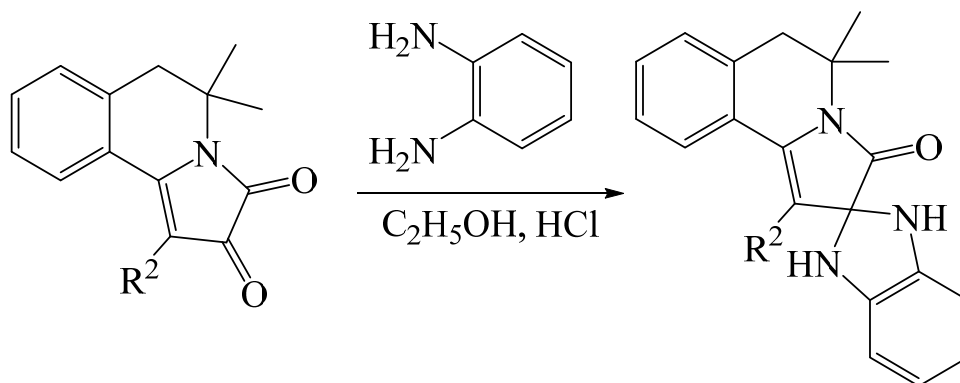


Схема 1.31

Взаимодействие пирролоизохинолиндионов с *o*-фенилендиамином в присутствии *n*-толуолсульфокислоты, 1,2-диаминоциклогексаном и 1,2-диаминоэтаном в 2-пропаноле происходит с раскрытием пиррольного цикла исходных пирролоизохинолинов, с образованием хиноксалинов [33,92], бензимидазолов [33] и амидов замещенных 2-оксoproпановых кислот [75].

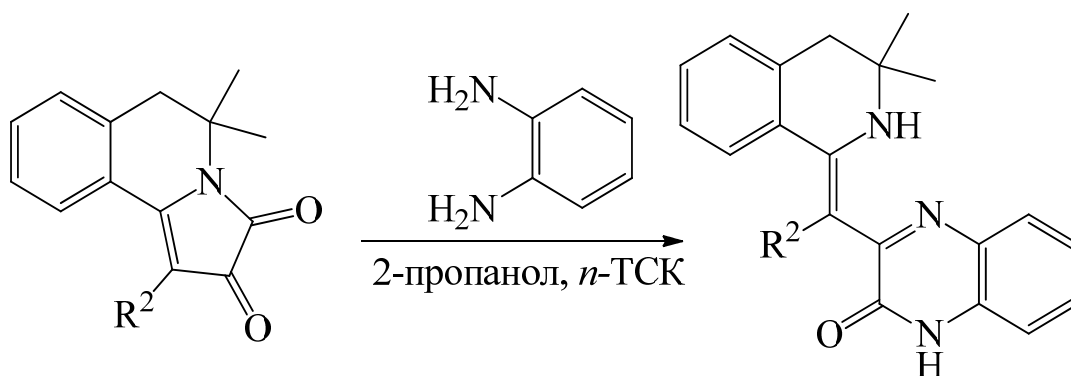


Схема 1.32

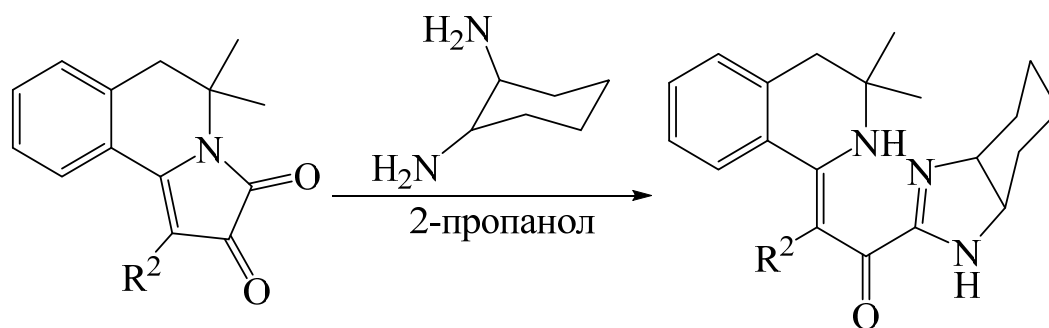


Схема 1.33

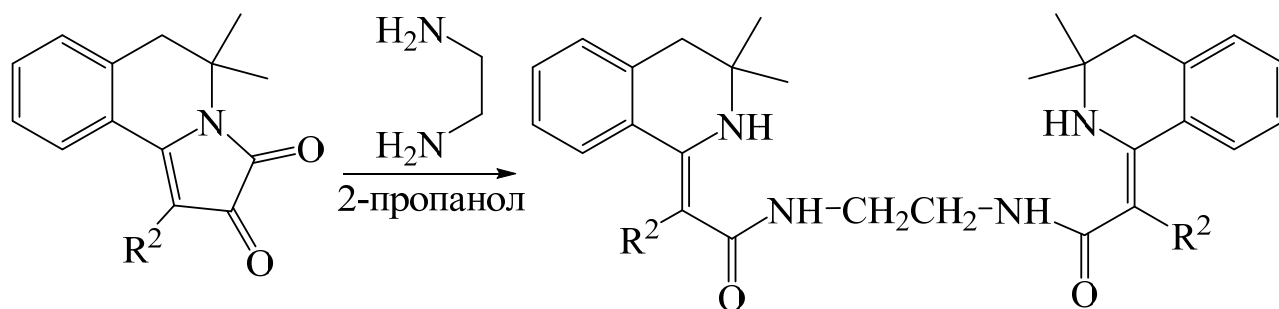


Схема 1.34

Характерной особенностью реакций пирролобензоксазинтрионов и пирролобензоксазепинтрионов с 1,4-N,N-бинуклеофилами является аммонолиз лактонного фрагмента молекул. При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов с N,N'-дигидроксициклогексан-1,2-диамином или 3,4-диаминофуразаном происходит последовательная атака аминогруппами реагентов атома C^{3a} и лактонной карбонильной группы $\text{C}^4=\text{O}$, разрыв связи C^4-N^5 и образование спиро[пирроло-2,2'-хиноксалинов] [5,93] и спиро[[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиразин-5,2'-пирролов] [94] соответственно.

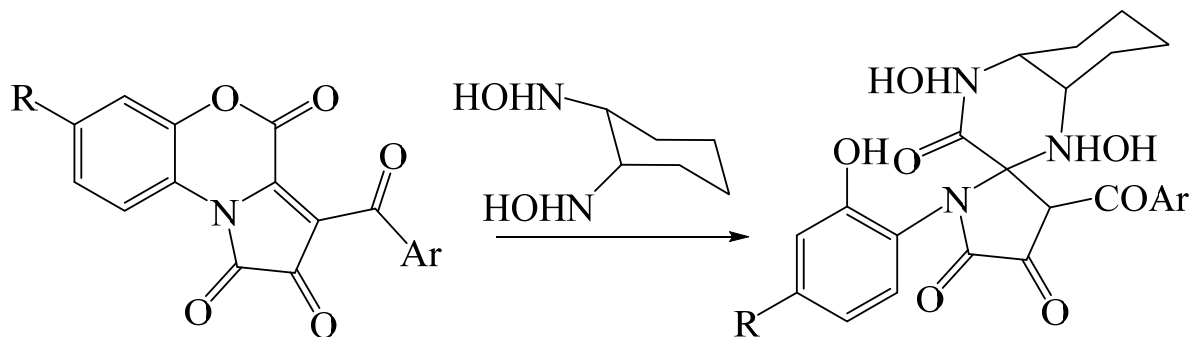


Схема 1.35

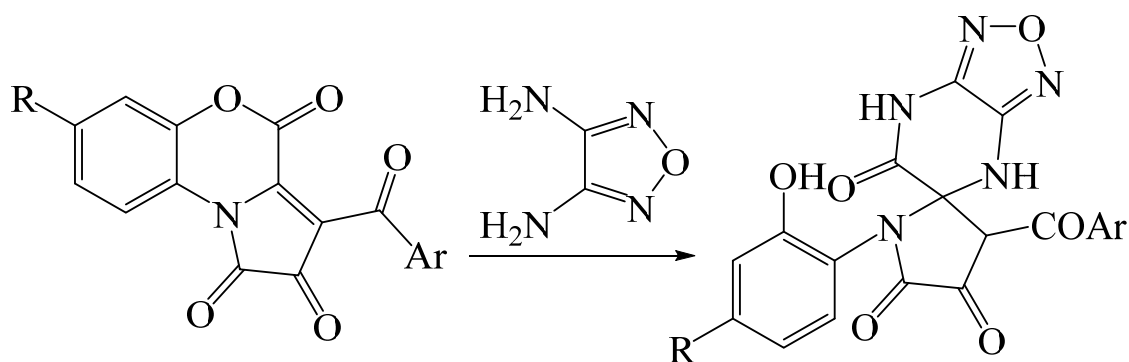


Схема 1.36

При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов и пирролобензоксазепинтрионов с *o*-фенилендиаминном происходит последовательная атака аминогруппами реагента атомов углерода C^{3a} и $C^4=O$, разрыв связей C^4-N^5 , N^1-C^{3a} и образование 3-хиноксалинилиденбутанамидов [95-97].

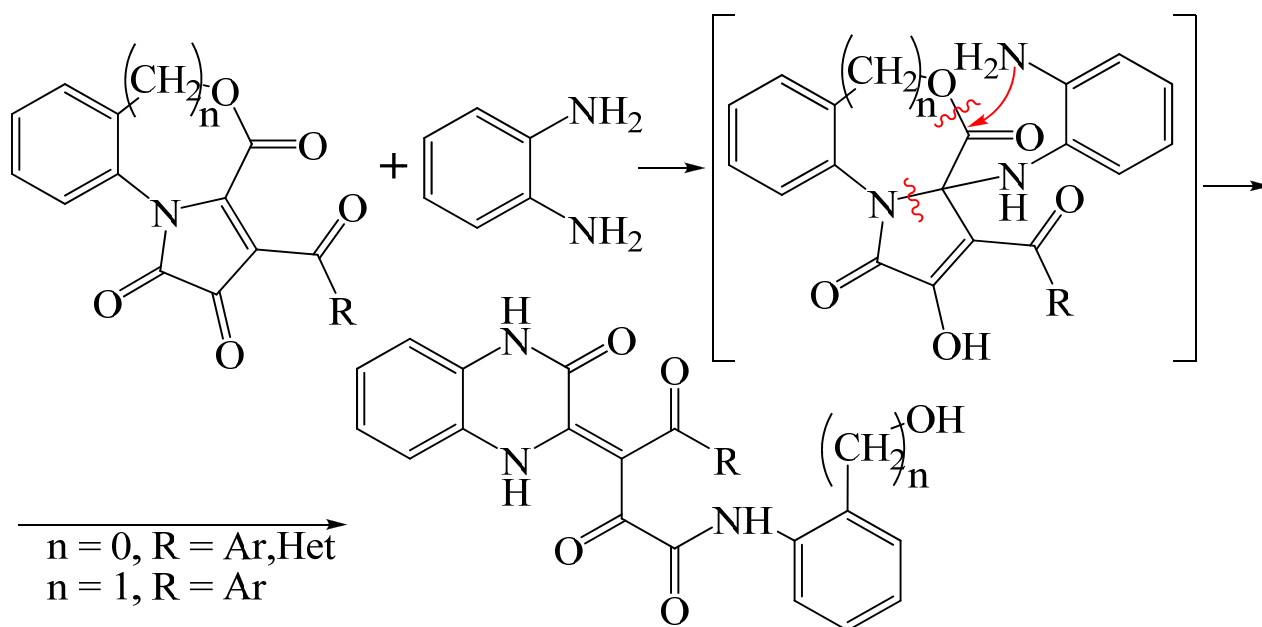


Схема 1.37

Пирролохинаксолинтрионы взаимодействуют с *o*-фенилендиаминном и 2,3-диаминопиридином с последовательной атакой аминогруппами реагента атомов углерода C^{3a} , карбонильной группы ацильного заместителя в положении 3 и образованием хиноксалино[1,2-*a*]пирроло[2,3-*b*][1,5]бензодиазепинов [98] и хиноксалино[1,2-*a*]пирроло[2,3-*b*][1,5]пиридодиазепинов [99].

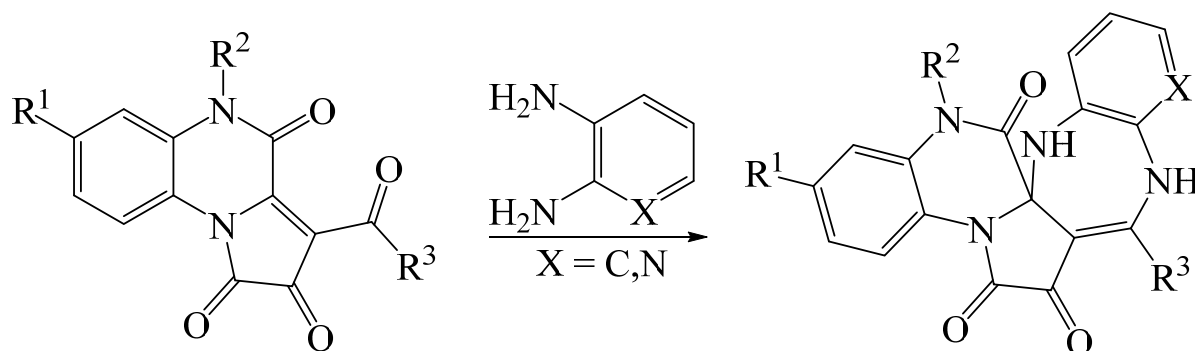


Схема 1.38

При взаимодействии 3-пivaloилпирролохинаксолинтрионов с *o*-фенилендиаминном, вместо ожидаемых хиноксалино[1,2-*a*]пирроло[2,3-*b*][1,5]-бензодиазепинов, образуются замещенные бис(хиноксалинил)бутаны [100].

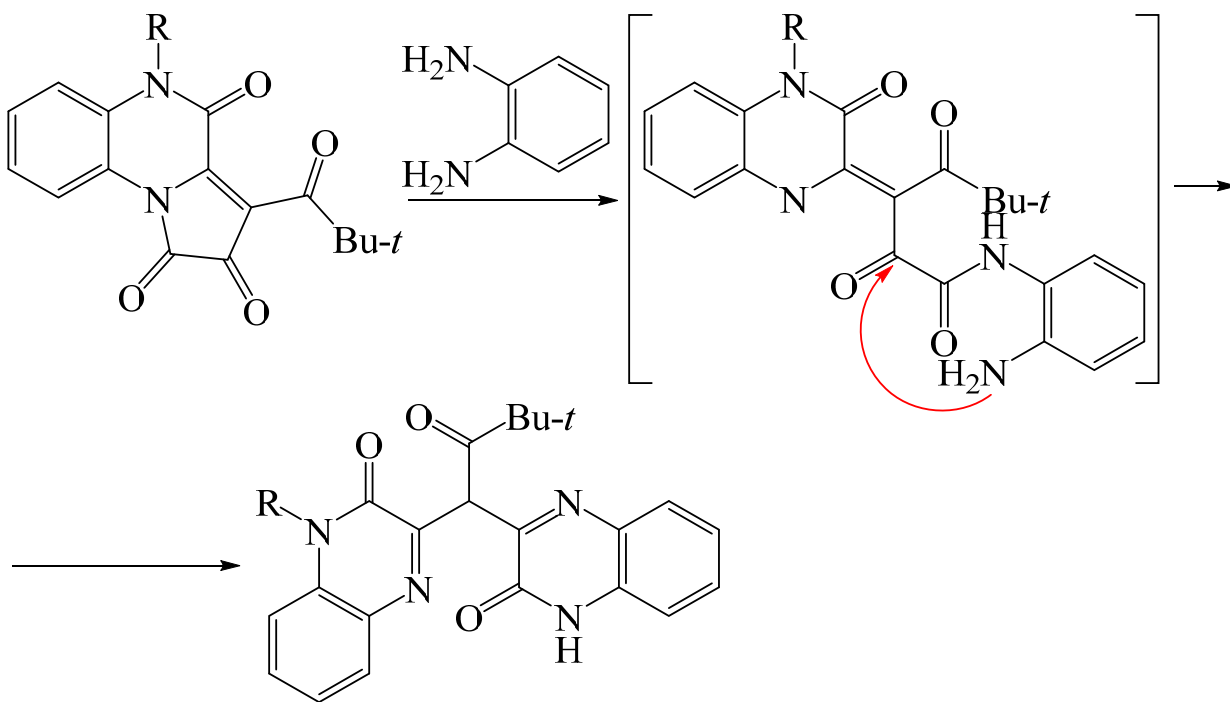
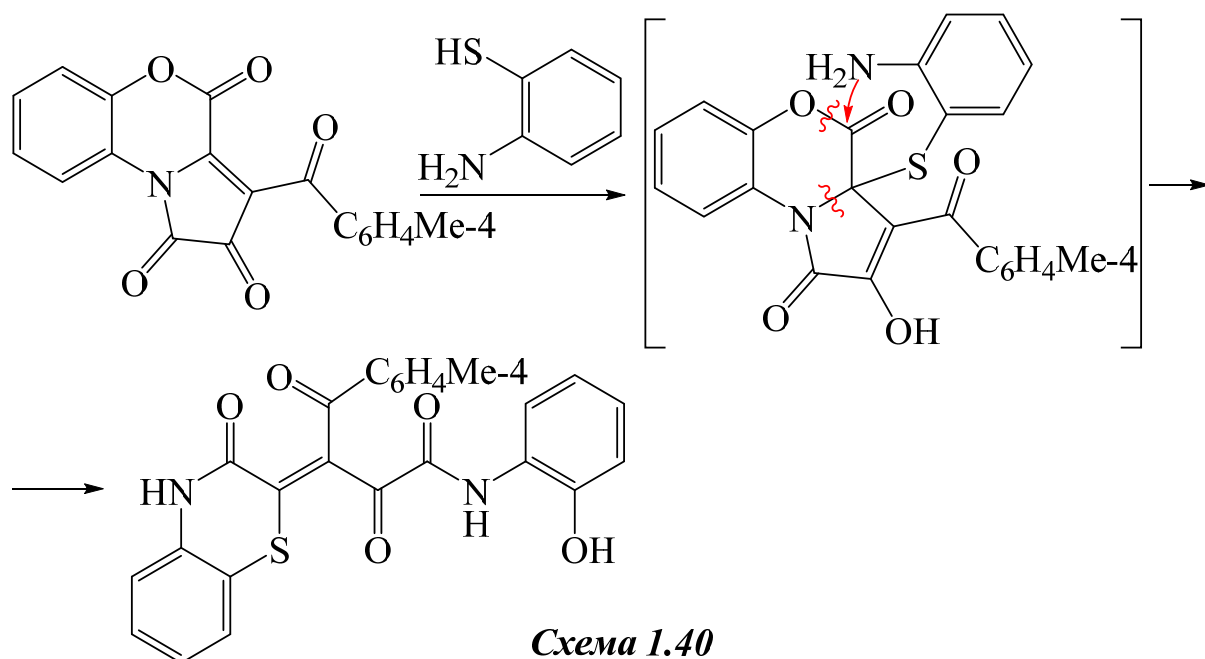


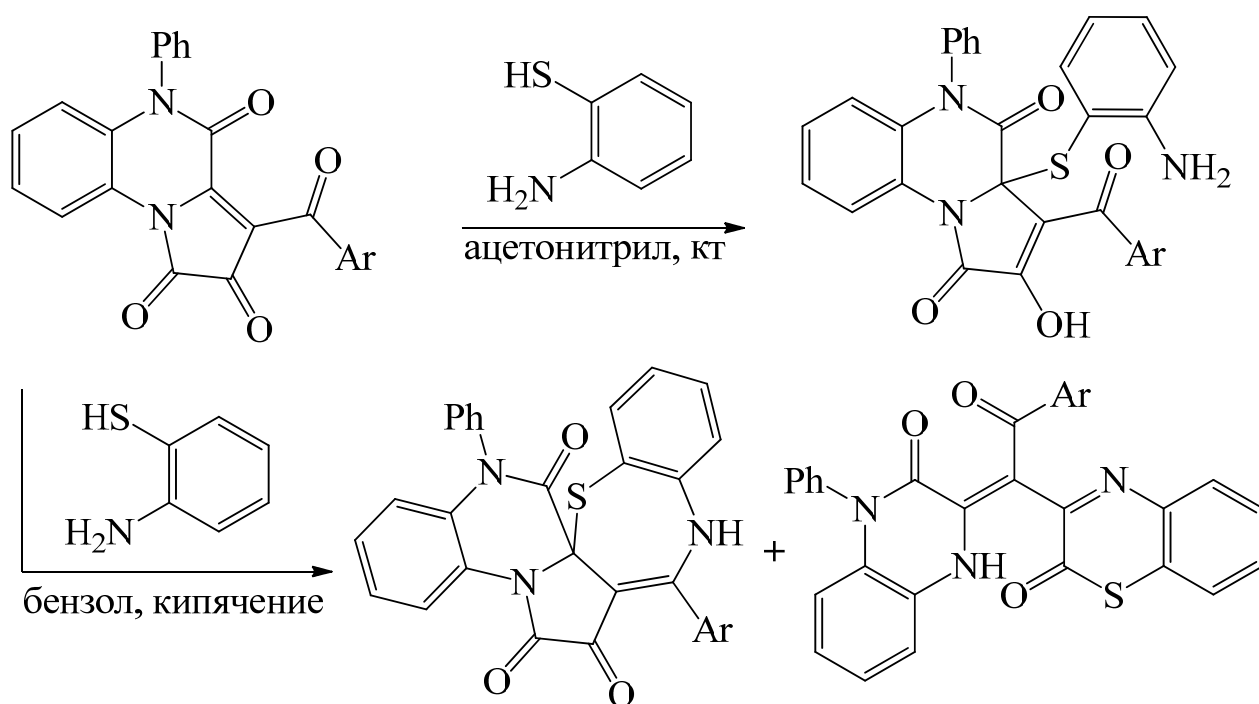
Схема 1.39

1.1.3 Реакции с 1,4-N,S-бинуклеофилами

Пирролобензоксазинтрионы взаимодействуют с *o*-аминотиофенолом с последовательным присоединением групп SH и NH₂ реагента к атомам углерода C^{3a} и лактонной карбонильной группе C⁴=O, разрывом связей C⁴-O⁵, N¹-C^{3a} и образованием 3-(1,4-бензотиазин-3-илиден)бутанамидов [101].



Пирролохиноксалинтрионы при комнатной температуре взаимодействуют с *o*-аминотиофенолом с образованием продуктов присоединения группы SH реагента к атому углерода C^{3a}. Проведение реакции при температуре кипения бензола приводит к образованию хиноксалино[1,2-*a*]пирроло[2,3-*b*][1,5]бензотиазепинов [102,103] и, в качестве минорных продуктов, (хиноксалинилиденэтил)-1,4-бензотиазинов [103].



1.1.3 Реакции с 1,3-С,N-бинуклеофилами

При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов с 3-аминоциклогекс-2-енонами, в результате последовательной атаки группами β -СН и NH енаминофрагмента реагента атома C^{3a} и карбонильной группы $C^4=O$, разрыва связи C^4-O^5 , образуются гидрированные спиро[индол-3,2'-пирролы] [3,104-109].

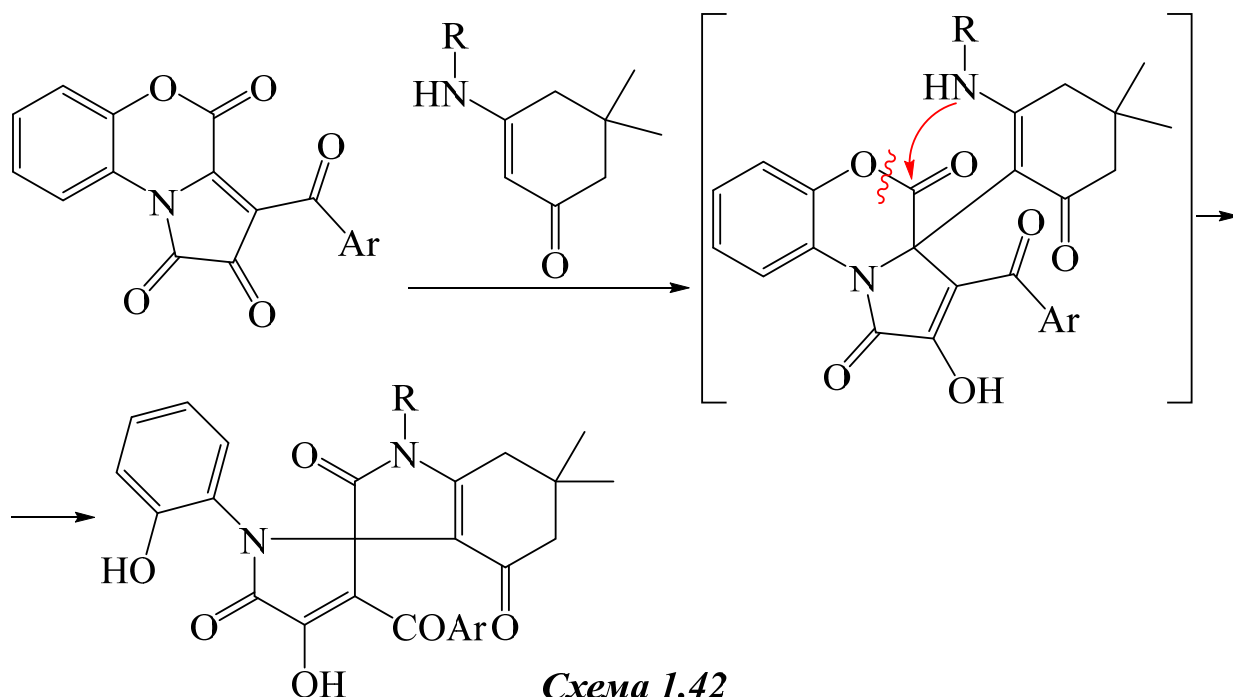


Схема 1.42

При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов с N-алкиланилинами и 1,2,3,4-тетрагидрохинолином по схеме, близкой к вышеописанной, образуются спиро[индол-3,2'-пирролы] [110,111].

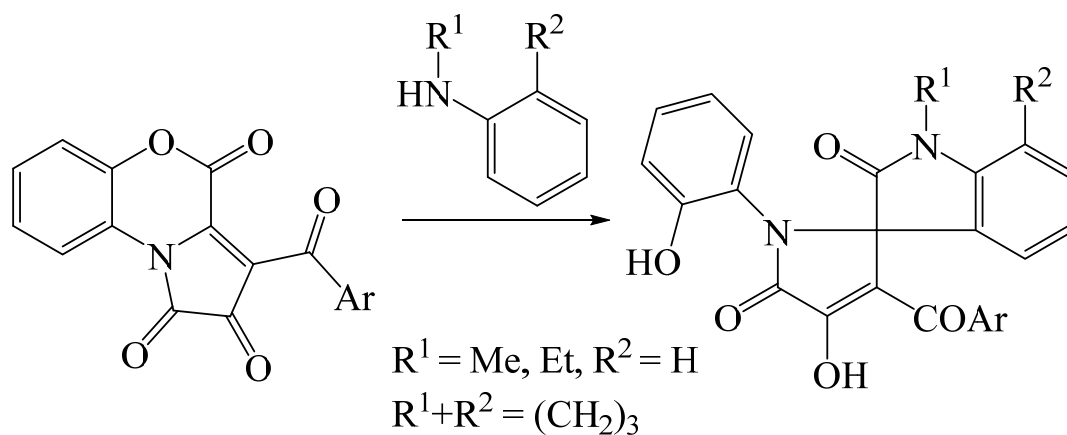


Схема 1.43

При взаимодействии пирролобензоксазепинтрионов с 3-аминоциклогекс-2-енонами образуются спиро[фуран-2,3'-индолы] [112]. По-видимому, схема реакции включает переамидирование γ -лактамного фрагмента пирролобензоксазепинтрионов аминогруппой реагента, замыкание пиррольного цикла и переэтерификация ε -лактона в γ -лактон.

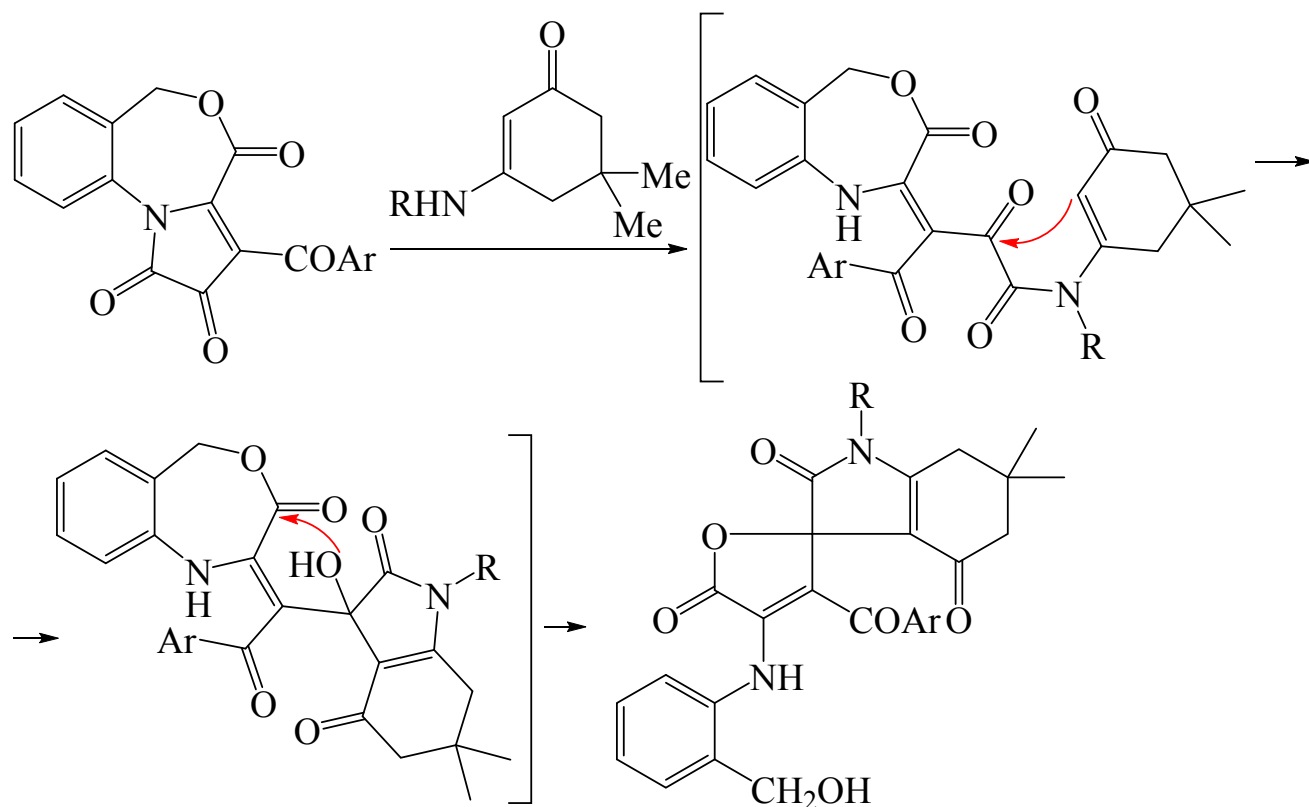


Схема 1.44

В литературе имеется единственное сообщение о взаимодействии пирролохиноксалинтрионов с 3-аминоциклогекс-2-енонами с образованием 2,7b-метанобензо[5,6][1,4]дiazеино[1,7-a]хиноксалинов [6,113].

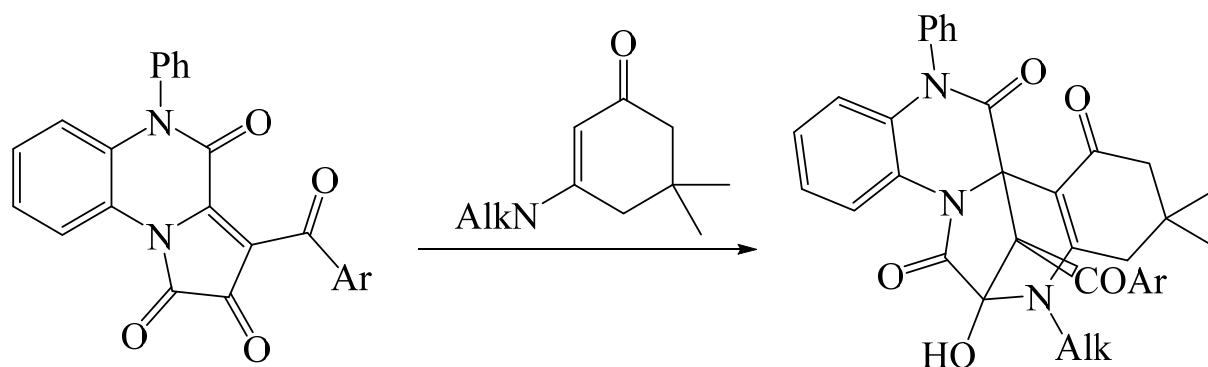
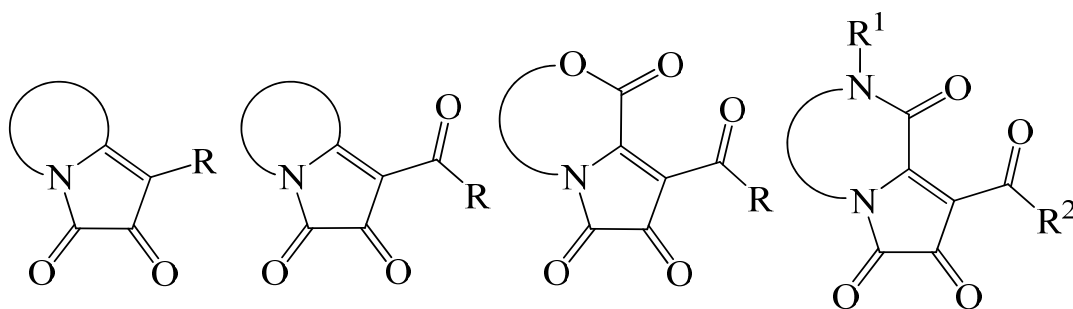


Схема 1.45

Выводы по главе 1

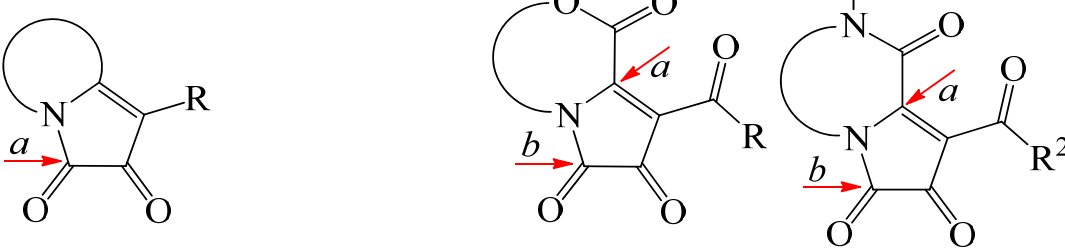
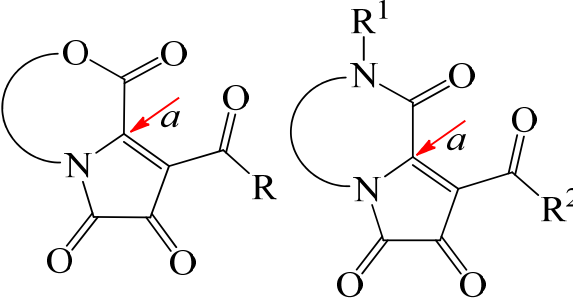
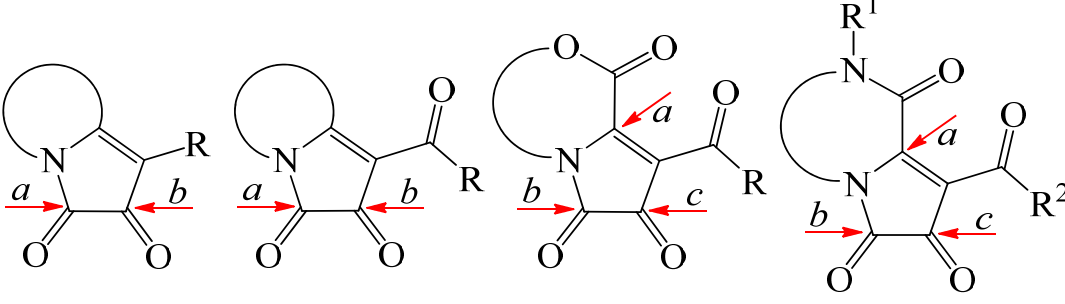
Наиболее доступным и удобным методом синтеза 1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных с азагетероциклами стороной [e], является взаимодействие гетероциклических енаминов с оксалилхлоридом. В молекуле енамина присутствуют два нуклеофильных центра группа NH и группа β -CH которые ацилируются оксалилхлоридом с образованием замещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов.

Вариативность реакций с нуклеофильными реагентами напрямую зависит от количества электрофильных центров в их молекулах, поэтому для обобщения данных литературного обзора выделим 4 группы гетарено[e]пиррол-2,3-дионов: а) 1*H*-пиррол-2,3-дионы, не имеющие в 4 и 5 положениях ацильных заместителей; б) 1*H*-пиррол-2,3-дионы, имеющие только в 4 положении ацильный заместитель; в) 1*H*-пиррол-2,3-дионы, имеющие в 4 положении ацильный заместитель и в положении 5 сложноэфирную группу; г) 1*H*-пиррол-2,3-дионы, имеющие в 4 положении ацильный заместитель и в положении 5 амидную группу.



В реакциях гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с O-, S-, N-моонуклеофилами (таблица 1.1) можно выделить 3 направления взаимодействия: атака атомов углерода C², C³ или C⁵ 1*H*-пиррол-2,3-дионного цикла. В 1*H*-пиррол-2,3-дионах, не имеющих в 5 положении ацильного заместителя атом углерода C⁵ не подвергается нуклеофильной атаке.

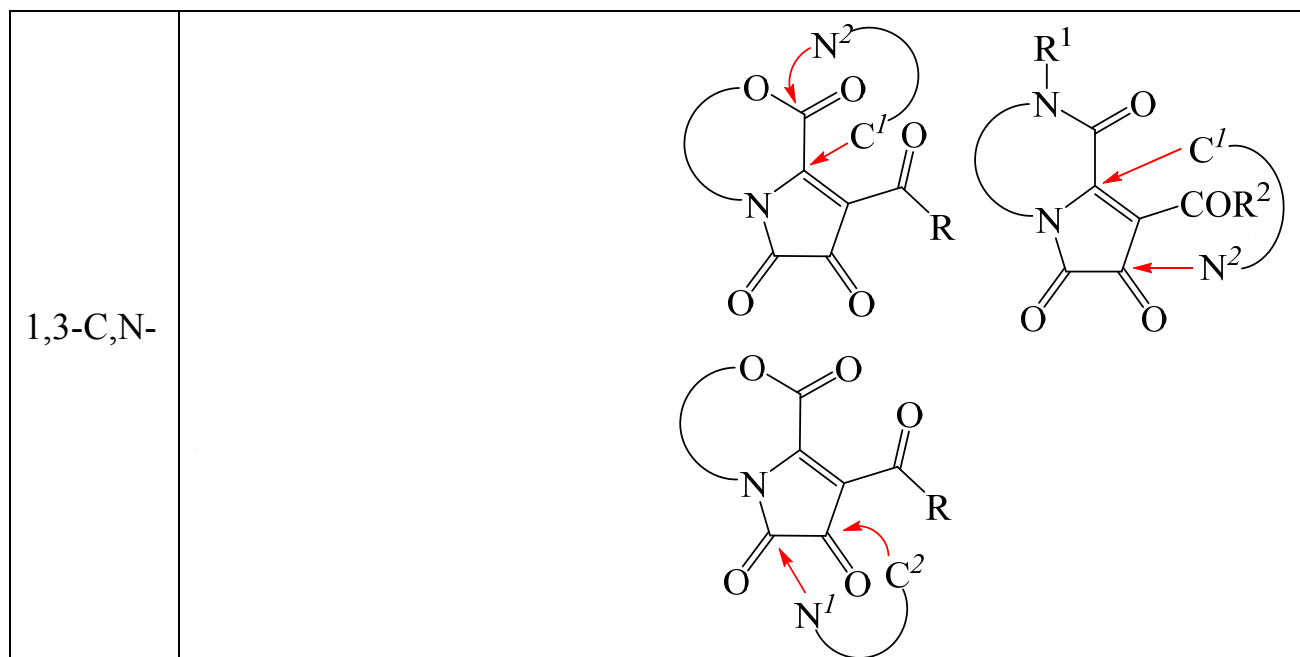
Таблица 1.1 – Направления первоначальной атаки моонуклеофилами гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов.

O-	
S-	
N-	

В таблице 1.2 приведено семь направлений взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с 1,2-N,N-, 1,4-N,N-, 1,4-N,S- и 1,3-C,N бинуклеофильными реагентами. Влияние заместителя в 5 положении 1*H*-пиррол-2,3-дионного цикла, (другими словами влияние природы гетерофрагмента гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов) наиболее заметно в реакциях с 1,4-N,N-, 1,4-N,S- и 1,3-C,N- бинуклеофилами.

Таблица 1.2 – Направления атаки бинуклеофилами
гетарено[е]пиррол-2,3-дионов.

1,2-N,N-	
1,4-N,N-	
1,4-N,S-	



Как было отмечено ранее, в 1*H*-пиррол-2,3-дионах, не имеющих в 5 положении ацильного заместителя, атом углерода C⁵ не подвергается нуклеофильной атаке, ей подвергаются атомы углерода C² или C³ (с 1,4-N,N-бинуклеофилами) и карбонильная группа заместителя в 4 положении (с 1,2-N,N-бинуклеофилами).

В реакциях 1*H*-пиррол-2,3-дионов, имеющих в 5 положении ацильную группу, местом первоначальной атаки бинуклеофила зачастую становится атом углерода C⁵, а направление атаки второй нуклеофильной группы зависит от природы этой ацильной группы. Сложноэфирная группа в положении 5 1*H*-пиррол-2,3-дионового цикла участвует в реакциях с бинуклеофилами и подвергается атаке одним из нуклеофильных центров реагента. Амидная группа в положении 5 1*H*-пиррол-2,3-дионового цикла в реакциях с бинуклеофилами не участвует, а атака второй группы бинуклеофила направлена на атом углерода C³ или карбонильную группу заместителя в положении 4.

Глава 2. Синтез и нуклеофильные превращения 8-ароил-пирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов (обсуждение полученных результатов)

2.1 Синтез пирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов

Наиболее доступным и удобным методом синтеза 1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных с азагетероциклами стороной [*e*], является взаимодействие гетероциклических енаминов с оксалилхлоридом. В молекуле енамина присутствуют два нуклеофильных центра группа NH и группа β -CH которые ацилируются оксалилхлоридом с образованием замещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов.

Гетероциклические енаминокетоны при взаимодействии с оксалилхлоридом образуют гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы [43,49,53,55] или 4-гетерилфуран-2,3-дионы [49,50]. С целью расширения круга данных, позволяющих предсказать реализацию того или иного направления из двух указанных выше, нами синтезированы (Z)-1-арил-3-(2-арил-2-оксоэтилиден)пиперазин-2-оны **1a-e** и исследовано их взаимодействие с оксалилхлоридом. Структура замещенных пиперазинов представляется граничной для реализации одного из альтернативных направлений взаимодействия с оксалилхлоридом.

Синтез пиперазинов **1a-e** (Схема 2.1) проводили взаимодействием N-арилэтилендиаминов с метиловыми эфирами 4-арил-2,4-диоксобут-2-еновых кислот, полученными в свою очередь конденсацией Кляйзена арилметилкетонов и диэтилоксалата. N-Арилэтилендиаминами получены взаимодействием ариламинов с хлористоводородной солью β -хлорэтиламина [114], полученной в свою очередь взаимодействием хлоргидрата этаноламина с хлористым тионилем [115]. Енамины **1в,д** синтезированы нами впервые, енамины **1a,б,г,е** получены ранее [116]. Следует отметить, что нами в ходе выполнения настоящей работы предложена новая

(усовершенствованная) методика синтеза известных пиперазинов. Использование толуола в качестве растворителя позволило сократить время реакции и незначительно повысить выход целевых продуктов по сравнению с известной методикой их синтеза, проводимой в этаноле [116].

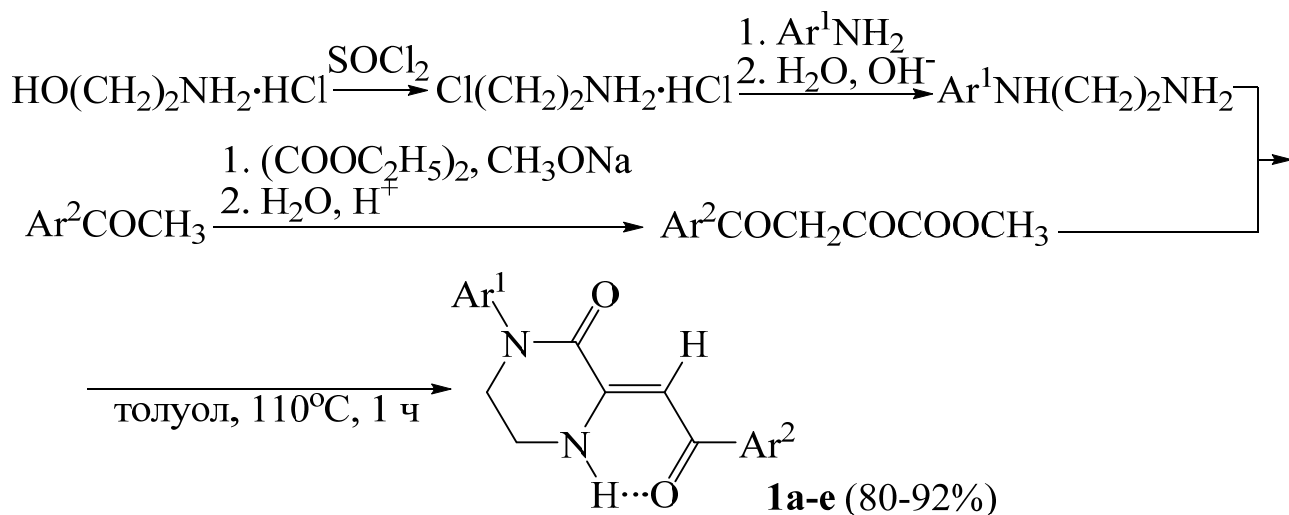


Схема 2.1 - 1: $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**a**), $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ (**б**), $\text{Ar}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**в**), $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OEt-4}$ (**г**), $\text{Ar}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-2}$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**д**), $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$ (**е**).

Соединения **1a-e** представляют собой светло желтые высокоплавкие кристаллические вещества, легкорастворимые в ДМСО, труднорастворимые в этаноле, бензоле, толуоле, нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах соединений **1a-e** присутствуют полосы валентных колебаний группы NH в виде широкой полосы в области $3150\text{-}3214 \text{ см}^{-1}$, лактамной карбонильной группы ($1666\text{-}1673 \text{ см}^{-1}$) и ароильной карбонильной группы ($1594\text{-}1614 \text{ см}^{-1}$), участвующей в образовании внутримолекулярной водородной связи (ВВС).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **1a-e** кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют два мультиплета протонов двух метиленовых групп в области 3.67-3.97 м.д., синглет протона винильной группы СН ($6.57\text{-}6.63$ м.д.) и уширенный синглет протона группы NH, участвующей в образовании ВВС, в слабом поле в области 10.75-10.88 м.д.

Спектральные характеристики соединений **1a-e** свидетельствуют об их существовании в кристаллическом состоянии и в растворе в форме с прочной ВВС между группой NH и ароильной карбонильной группой, т.е. в форме *Z*-изомеров, что характерно для соединений этого класса [116].

Согласно литературным данным о взаимодействии енаминокетонов и оксалилхлорида при реакции пиперазинов **1** и оксалилхлорида возможно образование нескольких продуктов – пирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов **2** и фурандионов **3** (Схема 2.2).

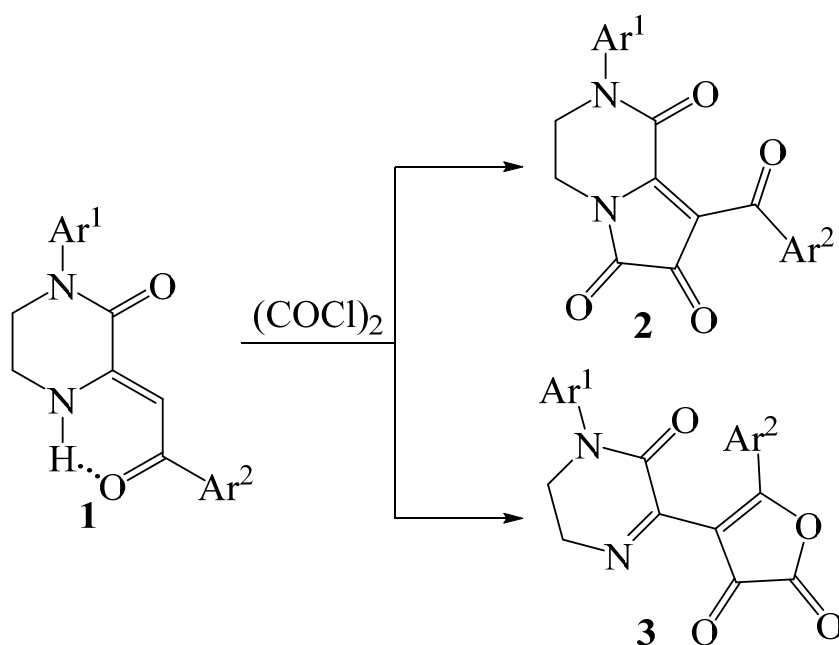


Схема 2.2

Нами, при выдерживании енаминов **1a-г** с оксалилхлоридом в толуоле при температуре 5-20°C в течение 4-8 ч, с хорошими выходами получены светло-желтые 8а-хлорпирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионы **4a-г** (Схема 2.3), структура которых подтверждена РСА на примере соединений **4a** (Рис. 1) и **4б** (Рис 2).

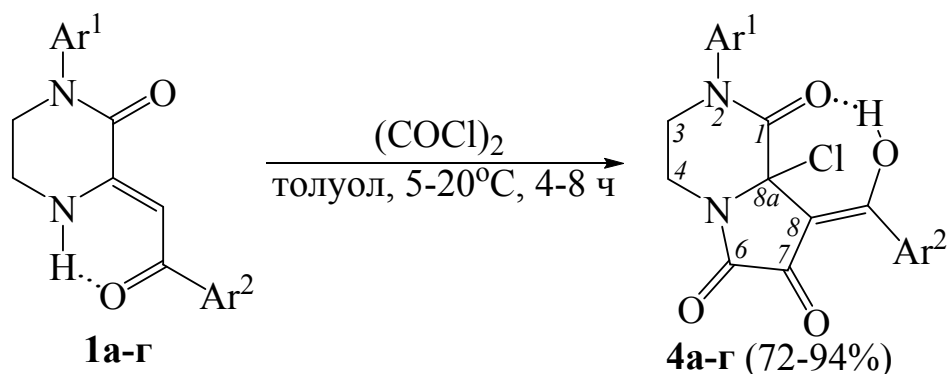


Схема 2.3 - 1,4: $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**а**), $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ (**б**), $\text{Ar}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**в**), $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OEt-4}$ (**г**)

Соединения **4а-г** – светло-желтые кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО, хлороформе, труднорастворимые в бензоле и толуоле, нерастворимые в алканах. Растворы соединений **4а-г** в ацетоне, 1,4-диоксане и уксусной кислоте, в отличие от самих соединений, имеют интенсивную красную окраску, по-видимому, вследствие образования в растворе пирроло[1,2-а]пиазин-1,6,7-трионов **2**, имеющих характерную для некоторых гетарено[е]пиррол-2,3-дионов ярко-красную окраску [32,33].

В ИК спектрах соединений **4а-г** имеются полосы валентных колебаний енольной гидроксильной группы ОН, участвующей в образовании ВВС, в виде широкого пика в области $3058\text{--}3185\text{ см}^{-1}$, лактамных $\text{C}^6=\text{O}$ ($1716\text{--}1752\text{ см}^{-1}$), $\text{C}^1=\text{O}$ ($1586\text{--}1604\text{ см}^{-1}$) и кетонной $\text{C}^7=\text{O}$ ($1694\text{--}1698\text{ см}^{-1}$) карбонильных групп.

В спектрах ЯМР ^1H растворов соединений **4б** в $\text{DMSO-}d_6$, **4а,в,г** в CDCl_3 кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп имеются только сигналы протонов двух метиленовых групп (3.85-4.17 м.д.). Сигнал протона енольной группы ОН, участвующей в образовании ВВС, сильно уширен и в спектрах не наблюдается.

Спектральные характеристики соединений **4а-г** свидетельствуют об их существовании в кристаллическом состоянии и в растворе в форме с прочной ВВС между енольной гидроксильной группой ОН и карбонильной группой пиперазинового фрагмента, т.е. в форме *Z*-изомеров.

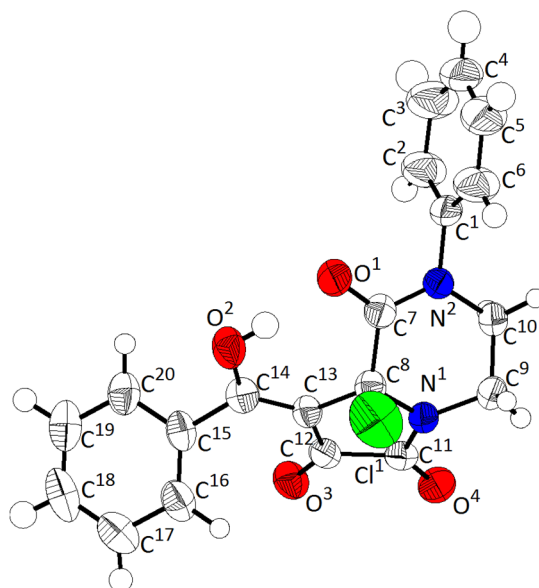


Рис. 1. Молекулярная структура (Z)-8-[гидрокси(фенил)метилен]-2-фенил-8а-хлортетрагидропирроло[1,2-а]пирозин-1,6,7(2H)-триона **4a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

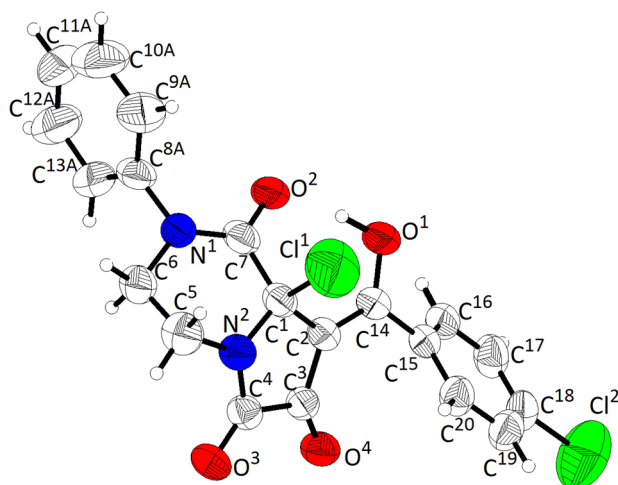


Рис. 2. Молекулярная структура (Z)-8-[гидрокси(4-хлорфенил)метилен]-2-фенил-8а-хлортетрагидропирроло[1,2-а]пирозин-1,6,7(2H)-триона **4b** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

Согласно данным РСА, соединения **4a** и **4b** имеют близкую геометрию. Оба соединения кристаллизуются в одной и той же centrosymmetric пространственной группе $P2_1/n$ моноклинной сингонии в виде сольватов с толуолом в соотношении 1:1. Пиррольные циклы в молекулах плоские. Пиперазиновые циклы находятся в конформации *sofa* с выходом атомов C⁹ (**4a**) и

C⁵ (**4б**) из плоскостей остальных атомов циклов на 0.61 и 0.56 Å соответственно. Енольные гидроксильные группы образуют прочные ВВС с лактамными карбонильными группами. Фенильный цикл в молекуле **4б** разупорядочен (смещение цикла в плоскости) по двум позициям с близкой заселенностью. Значимые укороченные межмолекулярные контакты в кристаллах отсутствуют.

При кипячении соединений **4а-г** в безводном толуоле в течении 2-3 ч (до прекращения выделения HCl) с высокими выходами образуются искомые пирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионы **2а-г** (Схема 2.4), которые без дополнительной очистки могут быть использованы в последующих синтезах. Структура соединений **2а-г** подтверждена РСА на примере соединения **2а** (Рис. 3).

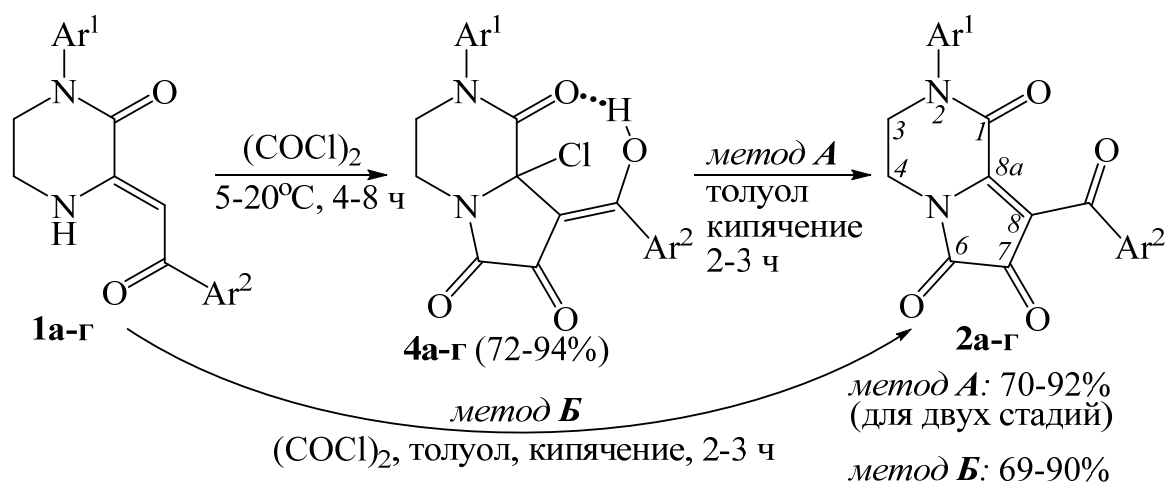


Схема 2.4 - 1,2,4: Ar¹ = Ar² = Ph (**а**), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄Cl-4 (**б**), Ar¹ = C₆H₄Me-4 Ar² = Ph (**в**), Ar¹ = Ph, Ar² = C₆H₄OEt-4 (**г**).

При взаимодействии енаминов **1а-г** с оксалилхлоридом, проводимом путем смешения реагентов в толуоле и последующего кипячения (до прекращения выделения HCl) пирролопиразинтрионы **2а-г** образуются с выходами меньшими, чем при термоллизе соединений **4а-г** (Схема 2.4). Для препаративных целей этот метод также неудобен, т.к. полученные пирролопиразинтрионы требуют очистки.

Пирролопиазинтрионы **2а-г** – ярко-красные высокоплавкие кристаллические вещества, легкорастворимые в ДМСО, 1,4-диоксане и ацетонитриле, труднорастворимые в хлороформе, бензоле, толуоле, не растворимые в алканах, реагирующие с водой и спиртами. В присутствии следов органических растворителей быстро обесцвечиваются при хранении вследствие взаимодействия с влагой воздуха. Тщательно высушенные пирролопиазинтрионы **2а-г** сохраняются в неизменном виде в течение длительного времени.

В ИК спектрах соединений **2а-г** присутствуют полосы валентных колебаний лактамных $C^6=O$ ($1754-1755\text{ см}^{-1}$), $C^1=O$ ($1663-1691\text{ см}^{-1}$), кетонной $C^7=O$ ($1721-1731\text{ см}^{-1}$) и ароильной ($1650-1665\text{ см}^{-1}$) карбонильных групп. Более высокочастотное положение полосы валентных колебаний лактамной группы по сравнению с полосой кетонной группы соответствует литературным данным для этих групп в ИК спектрах замещенных фуран-2,3-дионов [117] и изатинов [118].

В спектрах ЯМР 1H растворов соединений **2а,в** в $CDCl_3$, **2б,г** в $DMCO-d_6$, присутствуют сигналы протонов двух метиленовых групп в области 3.75-4.13 м.д., сигналы протонов ароматических колец в области 6.99-7.96 м.д., в соединении **2в** синглет метильной группы при 2.30 м.д., в соединении **2г** триплет при 1.34 м.д и квадруплет при 4.12 м.д этокси группы.

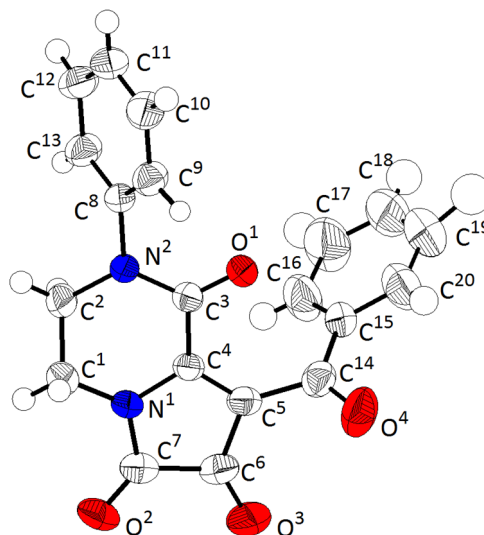


Рис. 3. Молекулярная структура 8-бензоил-2-фенил-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,6,7(2H)-триона **2а** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

Согласно данным РСА, в соединении **2a** пятичленный гетероцикл гетеробициклической системы плоский, шестичленный цикл находится в конформации *псевдо-софа*. Бензоильный фрагмент практически плоский и развёрнут под значительным углом относительно плоскости гетеробициклической системы.

При взаимодействии енаминов **1д,е** с оксалилхлоридом в толуоле при комнатной температуре не происходит ожидаемого образования осадка промежуточных 8a-хлорпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов **4**. Взаимодействие енаминов **1д,е** с оксалилхлоридом в толуоле при 110°C протекает с характерным для образования пирролопиразинтрионов усилением окраски до темно-красного цвета, но выделить соответствующие пирролопиразинтрионы **2** не удалось.

При кипячении N¹-незамещенных 3-(ароилметил)пиперазин-2-онов с оксалилхлоридом в толуоле не происходит образования характерной темно-красной окраски реакционной массы и, из-за осмоления, выделить продукты не удалось.

Таким образом, нами разработан новый способ синтеза функционализированной гетеробициклической системы пирроло[1,2-*a*]пиразина – аналога 2,5-дикетопиперазинов – самых малых циклических пептидов из известных. Природные 2,5-дикетопиперазины (бrevinамиды [9], трипростатины [10], макулозин [11] и т.д.), а также синтетические N-замещенные пирролопиразины проявляют противоопухолевую, фитотоксическую и другие виды активности [12].

2.2 Взаимодействие ППТ с водой и спиртами

При выдерживании пирролопиразинтрионов **2a,б,г** в толуоле, насыщенном водой, в течение 12 ч с хорошими выходами получены (*E*)-8a-гидрокси-8-(гидрокси(фенил)метил)-2-фенилтетрагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионы **5a-в** (Схема 2.5), структура которых подтверждена на примере РСА соединения **5в** (Рис. 4).

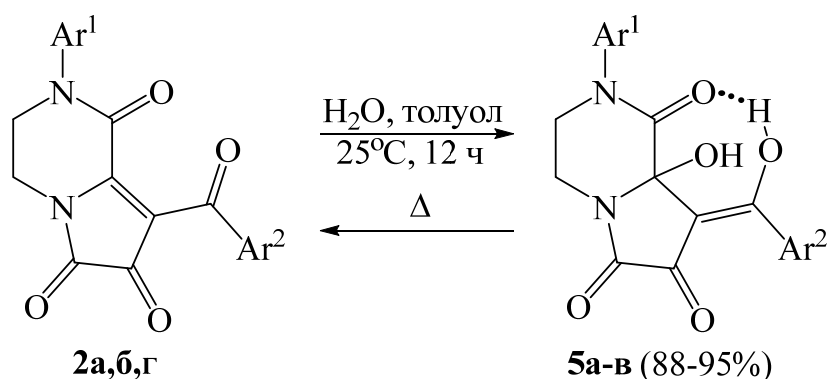


Схема 2.5 – 2: $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (а), $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ (б), $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OEt-4}$ (г); **5:** $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (а); $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ (б); $\text{Ar}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (в).

Соединения **5а-в** – светло-желтые кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО, уксусной кислоте, труднорастворимые в хлороформе, бензоле, толуоле, нерастворимые в воде и алканах, дающие положительную реакцию (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl_3 . Светло-желтые растворы соединений **5а-в** в хлороформе, бензоле, толуоле при нагревании окрашиваются в ярко-красный цвет, причем интенсивность окраски возрастает пропорционально росту температуры, по-видимому, вследствие обратимости присоединения воды к пирролопиразинтрионам **2**. Растворы соединений **5а-в** в ледяной уксусной кислоте окрашены в ярко-красный цвет даже при комнатной температуре.

В ИК спектрах соединений **5а-в** имеются полосы валентных колебаний гидроксильной группы C^8OH в виде узкого пика в области $3185\text{--}3290\text{ см}^{-1}$, енольной гидроксильной группы $\text{C}^8=\text{C}(\text{Ar})\text{OH}$, участвующей в образовании ВВС, в виде широкого пика в области $3064\text{--}3079\text{ см}^{-1}$, карбонильных групп $\text{C}^6=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$ пирролдионового цикла ($1693\text{--}1723\text{ см}^{-1}$) и лактамной карбонильной группы $\text{C}^1=\text{O}$ ($1585\text{--}1603\text{ см}^{-1}$), участвующей в образовании ВВС.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **5а-в** кроме сигналов ароматических протонов присутствуют два дублета дублетов четырех протонов двух метиленовых групп в области $3.90\text{--}4.11$ м.д., уширенный синглет протона спиртовой группы

$C^{8a}OH$ в области 7.31–7.38 м.д. и синглет трех протонов метильной группы при 2.28 м.д. (в спектре соединения **5в**). Сигнал енольной группы $C^8=C(Ar)OH$, участвующей в образовании ВВС, сильно уширен (9–13 м.д.) и в спектре не наблюдается.

Спектральные характеристики соединений **5а-в** свидетельствуют об их существовании в кристаллическом состоянии и в растворе в форме с прочной ВВС между енольной гидроксильной группой OH и карбонильной группой пиперазинонового фрагмента, т.е. в форме *E*-изомеров.

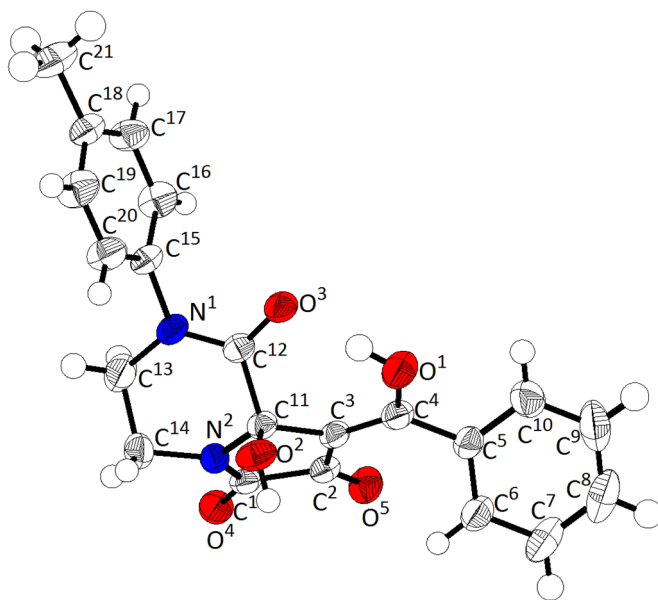


Рис. 4. Молекулярная структура (*E*)-8а-Гидрокси-8-(гидрокси(фенил)метилден)-2-(4-толил)тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-1,6,7(2Н)-триона **5в** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

По данным РСА, соединение **5в** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе в виде сольвата водой в соотношении 1:2 (Рис. 4). Гетеробифидическая система неплоская, согнута по оси $C^{11}-C^{14}$. Енольная гидроксильная группа образует прочную ВВС с лактамной карбонильной группой $C^{12}=O^3$. Толильный заместитель подвержен разупорядочению, которое может быть описано как вращение цикла по оси $C^{15}-C^{18}$, по двум позициям с заселенностью, близкой к 0.5 (на рис. 4 данное разупорядочение не отображено). Молекулы воды

также разупорядочены по двум равнозаселенным позициям. В кристалле молекулы образуют бесконечную двумерную сеть, параллельную плоскости $[0\ 0\ 1]$, за счет развитой системы МВС с участием групп O^2-H^2 , $C^1=O^4$, $C^2=O^5$ и молекул воды.

При кратковременном нагревании растворов пирролопиазинтрионов **2а,б,г** в первичных и вторичных алифатических спиртах в течении 5-10 мин (до исчезновения ярко-красной окраски исходных пирролопиазинтрионов) получены (*E*)-8а-алкокси-2-арил-8-[арил(гидрокси)метилентетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7(2*H*)-трионы **6а-г** (Схема 2.6), структура которых подтверждена РСА на примере соединений **6а** (Рис. 5) и **6г** (Рис. 6).

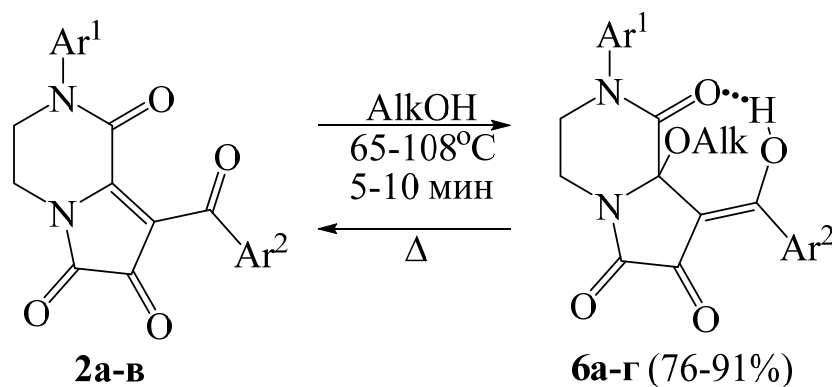


Схема 2.6 – 2: $Ar^1 = Ar^2 = Ph$ (**а**), $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = C_6H_4Cl-4$ (**б**), $Ar^1 = C_6H_4Me-4$, $Ar^2 = Ph$ (**в**); **6:** $Ar^1 = Ar^2 = Ph$, $Alk = Me$ (**а**); $Ar^1 = Ar^2 = Ph$, $Alk = Et$ (**б**); $Ar^1 = C_6H_4Me-4$, $Ar^2 = Ph$, $Alk = Et$ (**в**); $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = C_6H_4Cl-4$, $Alk = i-Bu$ (**г**).

Соединения **6а-г** представляют собой светло-желтые кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО, труднорастворимые в хлороформе, бензоле, толуоле, нерастворимые в воде и алканах, дающие положительную реакцию (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором $FeCl_3$. Светло-желтые растворы соединений **6а-г** в хлороформе, бензоле, толуоле при нагревании окрашиваются в ярко-красный цвет, причем интенсивность окраски возрастает пропорционально росту температуры, по-видимому, вследствие обратимости присоединения спиртов к пирролопиазинтрионам **2**.

В ИК спектрах соединений **6а-г** имеются полосы валентных колебаний енольной гидроксильной группы OH, участвующей в образовании ВВС, в виде широкого пика в области 3040-3185 см^{-1} , карбонильных групп $\text{C}^6=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$ пирролдионового цикла (1695-1737 см^{-1}) и лактамной карбонильной группы $\text{C}^1=\text{O}$ (1596-1613 см^{-1}), участвующей в образовании ВВС.

В спектрах ЯМР ^1H растворов соединений **6а-г** в ДМСО- d_6 кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп присутствует синглет трех протонов группы MeO при 3.17 м.д. [в спектре соединения **6а**], триплет и квадруплет группы EtO в области 1.06-1.07 м.д. и 3.44-3.46 м.д. соответственно [в спектрах соединений **6б,в**], два синглета, мультиплет и дуплет группы *i*-BuO при 0.82 м.д., 0.84 м.д., 1.61 м.д. и 3.16 м.д. соответственно [в спектре соединения **6г**], два дуплета дуплетов четырех протонов двух метиленовых групп в области 3.89-4.10 м.д., уширенный синглет протона енольной гидроксильной группы $\text{C}^8=\text{C}(\text{Ar})\text{-OH}$, участвующей в образовании ВВС, в области 11.69-11.77 м.д.

Спектральные характеристики соединений **6а-г** свидетельствуют об их существовании в кристаллическом состоянии и в растворе в форме с прочной ВВС между енольной гидроксильной группой OH и карбонильной группой пиперазинового фрагмента, т.е. в форме *E*-изомеров.

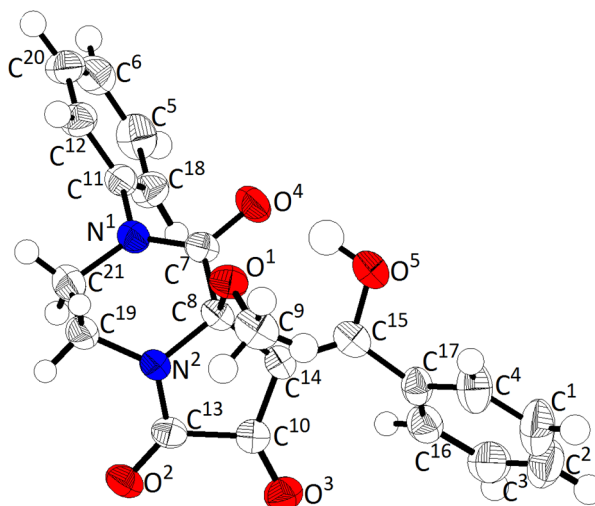


Рис. 5. Молекулярная структура (*E*)-8-(гидрокси(фенил)метилен)-8а-метокси-2-фенилтетрагидропирроло[1,2-а]пирозин-1,6,7(2H)-триона **6а** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

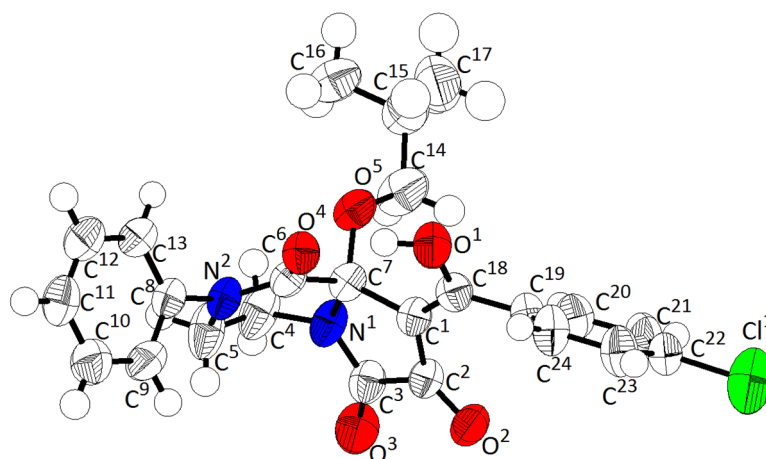


Рис. 6. Молекулярная структура (Е)-8-[гидрокси(4-хлорфенил)метилен]-8а-изобутоксн-2-фенилтетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7-(2Н)-триона **6г** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

По данным РСА, соединения **6а** и **6г** имеют близкую геометрию. Гетеробикалическая система в обеих молекулах неплоская, согнута по осям C^8-C^{19} (**6а**) и C^4-C^7 (**6г**). Конформации гетероциклов фиксированы внутримолекулярной водородной связью $OH...O$. Примечательно, что при этом ароматические заместители фиксируются в несвойственной им енольной конфигурации при наличии возможности локализации протона у 1,2-диоксофрагмента или орто-позиции к алкоксигруппе.

Пирролопиразинтрионы **2** реагируют с водой и спиртами с присоединением группы OH нуклеофила к атому углерода в положении 5 1Н-пиррол-2,3-дионового цикла, как и в случае ранее изученных гетарено[е]пиррол-2,3-дионов (пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов [55-60] и пирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-трионов [57,58]), однако в продуктах **5а-в**, **6а-г** протон локализован не у атома кислорода карбонильной группы в положении 3 1Н-пиррол-2,3-дионового цикла, а у атома кислорода ароматической группы, что сопровождается образованием внутримолекулярной водородной связи с атомом кислорода карбонильной группы в положении 1.

Присоединение воды и спиртов обратимо, нагревание в капилляре соединений **5а-в**, **6а-г** до температур, близких к температурам плавления (до 130-

140°C), приводит к отщеплению воды и спиртов и образованию исходных пирролопиазинтрионов **3**. Продукты присоединения спиртов (спиртовые «аддукты») **6а-г** при взаимодействии с водой гидролизуются до гидратных «аддуктов» **5а-в** и наоборот, гидратные переходят в спиртовые при обработке соответствующим спиртом (Схема 2.7).

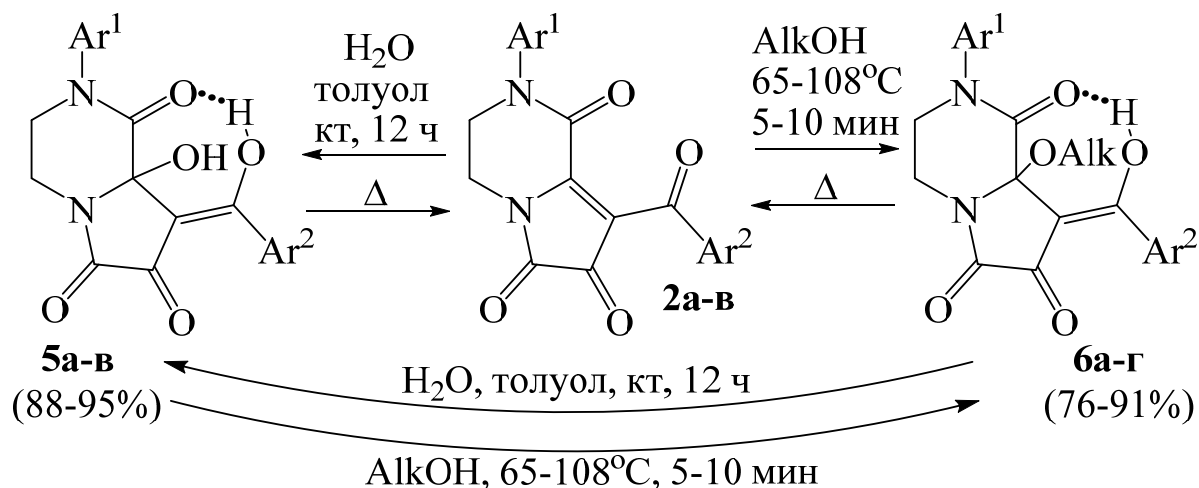


Схема 2.7 – 2,5: $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**а**); $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ (**б**); $\text{Ar}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**в**). **6:** $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$, $\text{Alk} = \text{Me}$ (**а**); $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$, $\text{Alk} = \text{Et}$ (**б**); $\text{Ar}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$, $\text{Alk} = \text{Et}$ (**в**); $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$, $\text{Alk} = \text{i-Bu}$ (**г**).

Взаимодействие пирролопиазинтрионов **2** с третбутиловым и бензиловым спиртами протекает с характерным ослаблением окраски до светло-желтого цвета, однако многочисленные попытки выделить продукт реакции не привели к успеху – выделялись пирролопиазинтриононы **2** или продукты их взаимодействия с водой **5**.

2.3 Взаимодействие с тиофенолом

При взаимодействии пирролопиазинтрионов **2а,б,г** тиофенолом, взятым в соотношении 1:1, проводимом путем выдерживания раствора реагентов в 1,4-диоксане при комнатной температуре в течение 4-10 мин, образуются (Z)-8-

(арил(гидрокси)метилден)-2-фенил-8а-(фенилтио)тетрагидропирроло[1,2-*a*]пирозин-1,6,7(2*H*)-трионы **7а-в** (Схема 2.8), структура которых подтверждена на примере РСА соединения **7а** (Рис.7).

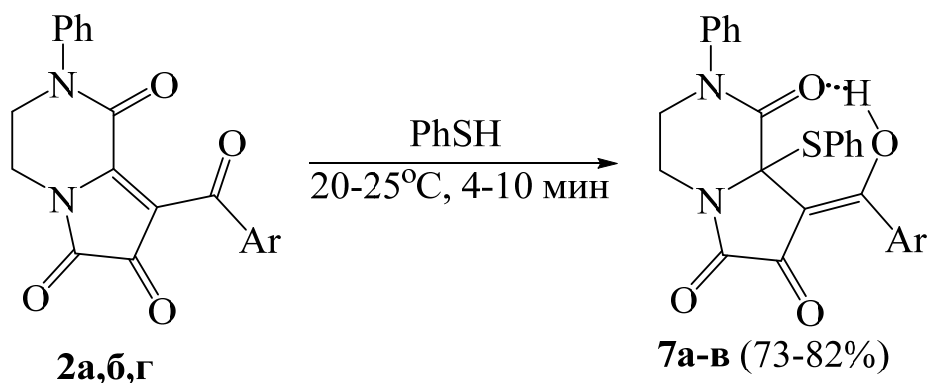


Схема 2.8 – 2: $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**а**), $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ (**б**), $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OEt-4}$ (**г**); **7:** $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**а**); $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ (**б**) $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OEt-4}$ (**в**).

Соединения **7а-в** представляют собой желтые высокоплавкие кристаллические вещества, легкорастворимые в ДМСО, ацетонитриле, 1,2-дихлорэтаноле и 1,4-диоксане, не растворимые в воде и алканах, дающие положительную реакцию (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl_3 .

В ИК спектрах соединений **7а-в** наблюдаются полосы валентных колебаний енольной группы $\text{C}^8=\text{C}(\text{Ar})\text{OH}$, участвующей в образовании ВВС, в виде широкого пика в области $3064\text{--}3175\text{ см}^{-1}$, карбонильных групп пиррольного цикла $\text{C}^6=\text{O}$ ($1722\text{--}1732\text{ см}^{-1}$), $\text{C}^7=\text{O}$ ($1694\text{--}1709\text{ см}^{-1}$) и лактамной карбонильной группы $\text{C}^1=\text{O}$, участвующей в образовании ВВС, в области $1583\text{--}1603\text{ см}^{-1}$.

В спектрах ЯМР ^1H растворов соединений **7а-в** в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов двух метиленовых групп, протонов ароматических колец и связанных с ними групп присутствует синглет протона енольной группы $\text{C}^8=\text{C}(\text{Ar})\text{-OH}$, в области $10.95\text{--}11.15$ м.д.

Спектральные характеристики соединений **7а-в** свидетельствуют об их существовании в кристаллическом состоянии и в растворе в форме с прочной ВВС между енольной гидроксильной группой ОН и карбонильной группой пиперазинонового фрагмента, т.е. в форме *Z*-изомеров.

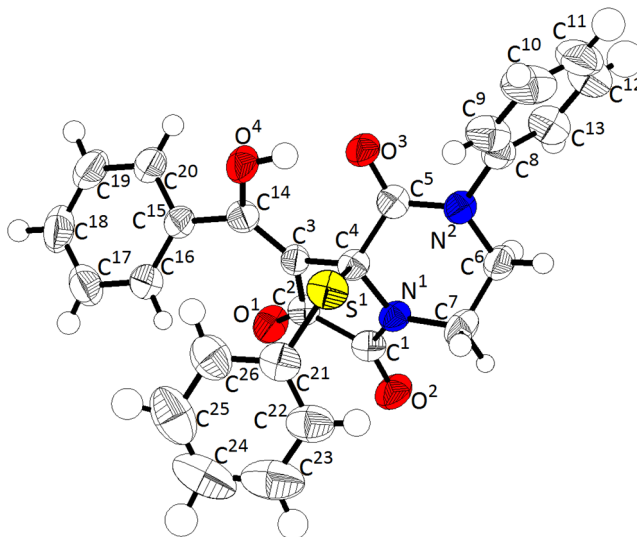


Рис. 7. Молекулярная структура (*Z*)-8-(гидрокси(фенил)метил)-2-фенил-8а-(фенилтио)тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7(2H)-триона **7а** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

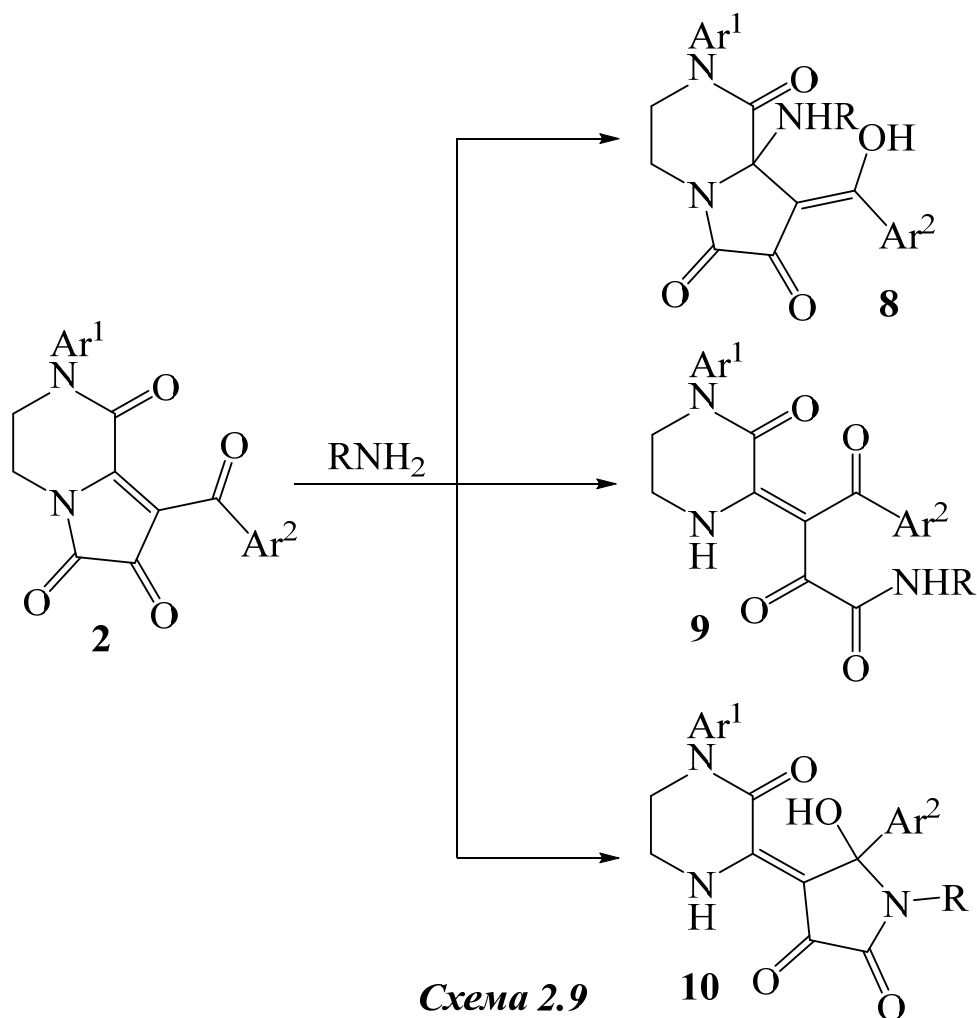
Соединение **7а** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Пиррольный цикл плоский в пределах 0.02 Å. Пиперазиновый цикл находится в конформации *искаженное кресло*, атомы C⁵ и C⁷ отклоняются по разные стороны плоскости остальных четырех атомов цикла на 0.21 и 0.63 Å соответственно. Атом водорода енольной гидроксильной группы однозначно локализуется на «бензоильном» кислороде O⁴, как и в близких по структуре соединениях **5в**, **6а** и **6г**. При этом гидроксильная группа образует аналогичную ВВС с лактамной карбонильной группой C⁵=O³.

Взаимодействие с тиофенолом протекает практически мгновенно, ярко-красный окрас исходных пирролопиразинтрионов исчезает в первые секунды после добавления тиофенола, полное выделение осадка соединений **7** происходит в последующие 4-10 мин.

Многочисленные попытки провести взаимодействие пирролопиразинтрионов **2** с фенолами (в условиях синтеза соединений **7**) не привели к успеху – пирролопиразинтрионы **2** выделялись в неизменном виде.

2.4 Взаимодействие с первичными аминами

Согласно литературным данным о взаимодействии гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов и первичных аминов, а также на основании результатов взаимодействия с *O*- и *S*-моноклеофилами, при реакции пирролопиразинтрионов **2** с первичными аминами возможно образование нескольких соединений – «продуктов присоединения» **8**, амидов 2,4-диоксобутановых кислот **9**, и пиперазинилиденпирролов **10** (Схема 2.9).



При кипячении пирролопиперазинтриона **2a** с первичными ариламинами (анилином, *n*-толуидином) и бензиламином, взятыми в соотношении 1:1, в 1,4-диоксане в течение 1-60 мин, с хорошими выходами образуются (*Z*)-1-арил(алкил)-5-гидрокси-4-(3-оксо-4-фенилпиперазин-2-илиден)-5-фенилпирролидин-2,3-дионы **10a-в** (Схема 2.10).

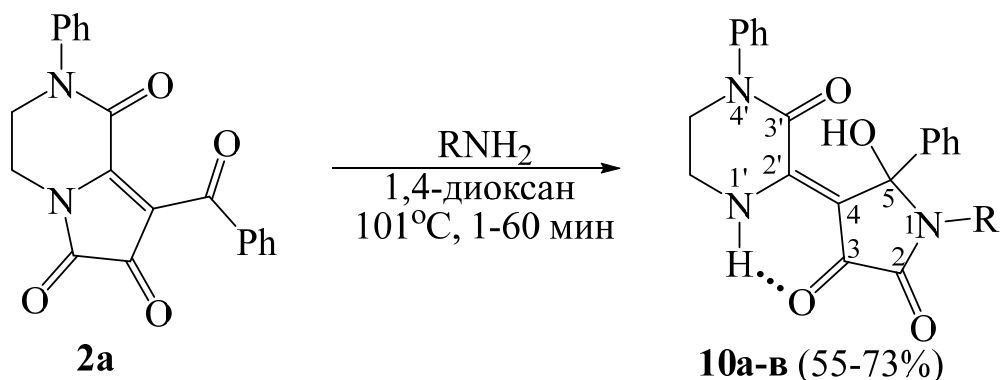


Схема 2.10 – 10: R = Ph (**a**); C₆H₄Me-4 (**б**), Bn (**в**).

Соединения **10a-в** – желтые высокоплавкие кристаллические вещества, легкорастворимые в ДМСО, ацетонитриле, 1,4-диоксане, не растворимые в воде и алканах. Соединения **10a-в**, в отличие от продуктов присоединения **5-7**, не дают положительной пробы на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl₃.

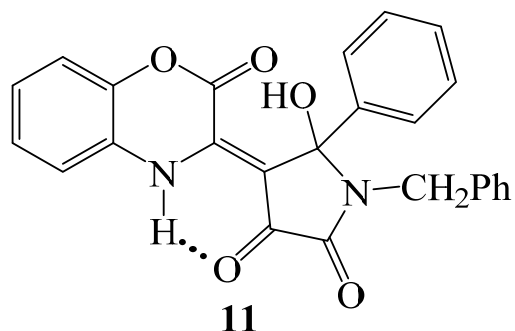
В ИК спектрах соединений **10a-в** наблюдаются полосы валентных колебаний спиртовой группы OH (3347-3370 см⁻¹), группы NH участвующей в образовании ВВС, в виде широкого пика в области 3170-3220 см⁻¹, лактамных C²=O (1709-1718 см⁻¹), C^{3'}=O (1634-1648 см⁻¹) и кетонной C³=O (1576-1614 см⁻¹) карбонильных групп.

В спектрах ЯМР ¹H растворов соединений **10a-в** в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов двух метиленовых групп, протонов ароматических колец и связанных с ними групп присутствует синглет протона спиртовой группы OH в области 6.61-6.84 м.д, синглет протона группы NH в слабом поле в области 11.23-11.42 м.д.

Спектральные характеристики соединений **10a-в** свидетельствуют об их существовании в кристаллическом состоянии и в растворе в форме с прочной ВВС

между группой NH и кетонной карбонильной группой $C^3=O$, т.е. в форме *Z*-изомеров.

Спектральные характеристики соединений **10а-в** близки к характеристикам модельного (*Z*)-3-[1-бензил-5-гидрокси-2,3-диоксо-5-(4-толил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиррол-4-илиден]-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-2-она **11**, структура которого подтверждена и изучена с помощью РСА [68].



Соединения **10а-в** образуются, по-видимому, вследствие первоначальной атаки группы NH реагента атома C^6 пирролопиазинтриона **2а**, разрыва связи N^5-C^6 и последующей внутримолекулярной циклизации с участием атома азота оксамоильного фрагмента и бензоильной карбонильной группы (Схема 2.11).

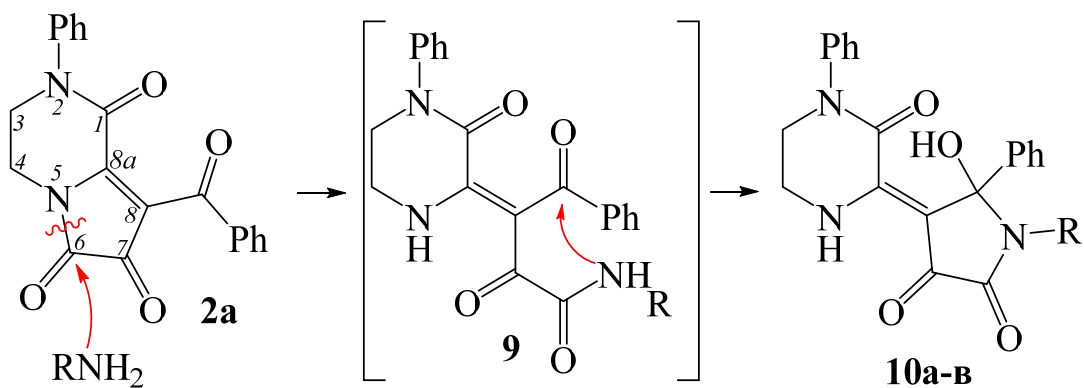


Схема 2.11 – **10**: R = Ph (**а**); C_6H_4Me-4 (**б**), Bn (**в**).

При проведении данной реакции в толуоле или уксусной кислоте основным продуктом реакции становятся N^1, N^2 -диарилоксамиды **12**, идентифицированные путем сравнения с заведомо известными образцами.

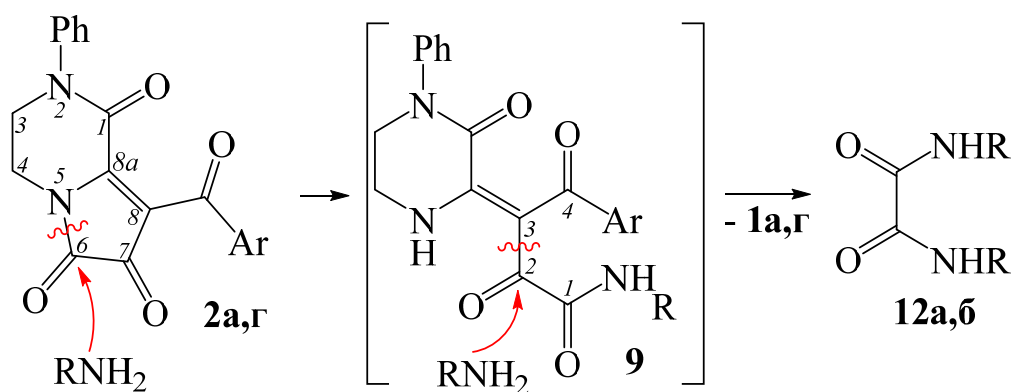


Схема 2.12 – 1,2: Ar = Ph (**a**), Ar = C₆H₄OEt-4 (**г**), **12**: R = Ph (**a**); C₆H₄OMe-4 (**б**).

Образование N^1, N^2 -диарилоксамидов **12** происходит, по-видимому, вследствие атаки группы NH реагента атома C⁶ пирролопирозинтрионов **2**, разрыва связи N⁵-C⁶, атаки группы NH второй молекулы реагента кетонной карбонильной группы оксамоильного фрагмента интермедиата **9** и последующего разрыва связи C²-C³ (Схема 2.12).

Следовые количества N^1, N^2 -диарилоксамидов **12**, согласно ТСХ, всегда образуются при синтезе соединений **10**.

2.5 Взаимодействие с 1,2-диаминами

2.5.1 Реакция с *o*-фенилендиамином

Согласно литературным данным о реакциях гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионон и *o*-фенилендиамина (*o*-ФДА) при взаимодействии пирролопирозинтрионов **2** и *o*-ФДА можно было ожидать образование бензо[*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепинов **13**, хиноксалонов **14**, **15** или пиразино[4',3':1,5]пирроло[2,3-*b*]хиноксалонов **16** (Схема 2.13).

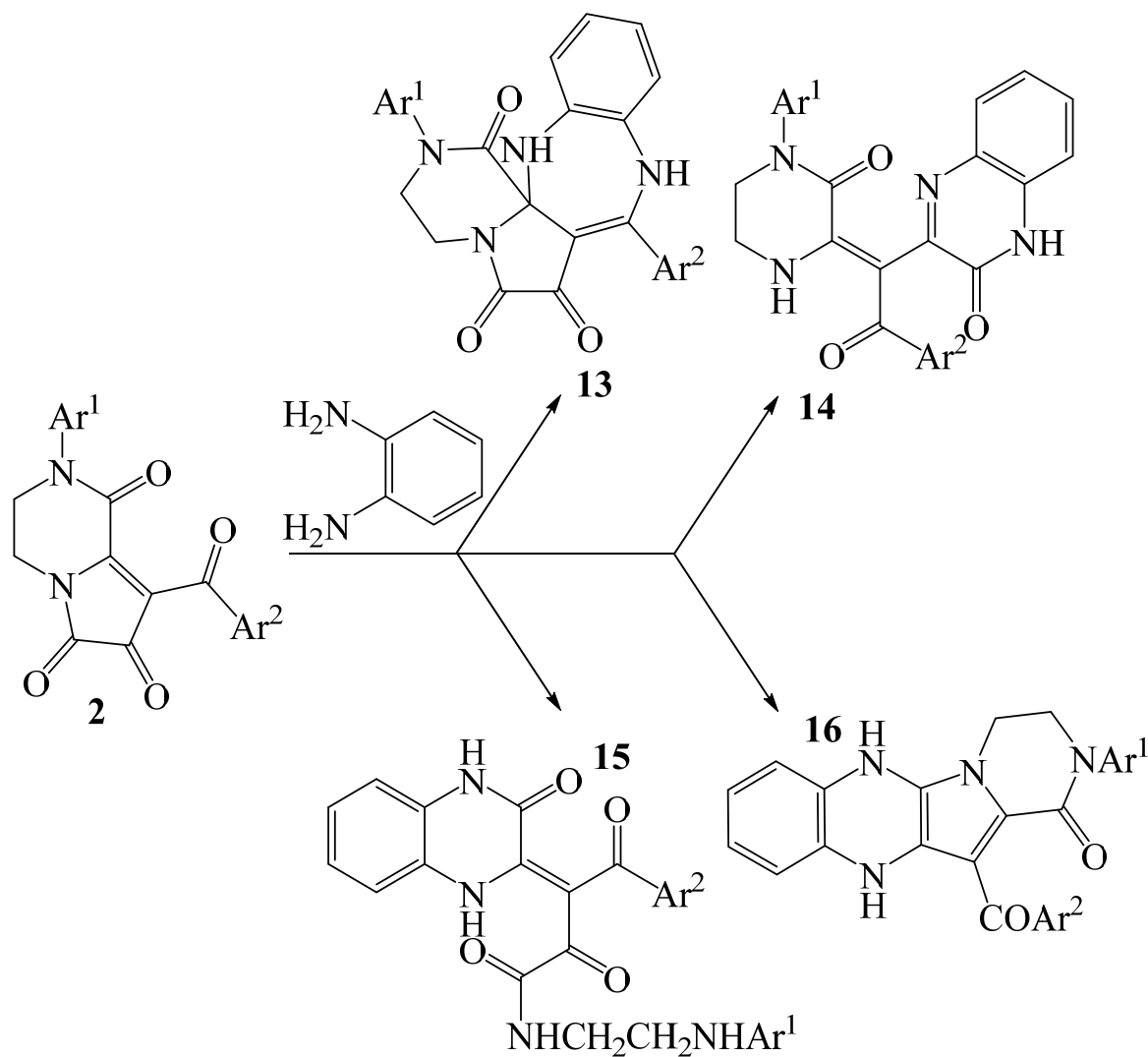


Схема 2.13

При взаимодействии пирролопиазинтрионов **2а-в** и *о*-ФДА, взятого в соотношении 1:1, и проводимом путем кипячения раствора реагентов в безводном 1,4-диоксане в течение 1-1.5 ч (до исчезновения ярко-красной окраски исходных соединений **2**), образуются 2,8-диарил-3,4,9,14-тетрагидробензо[*b*]пиазино-[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]диазепин-1,6,7(2*H*)-трионы **13а-в** (Схема 2.14), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **13а** (Рис. 8).

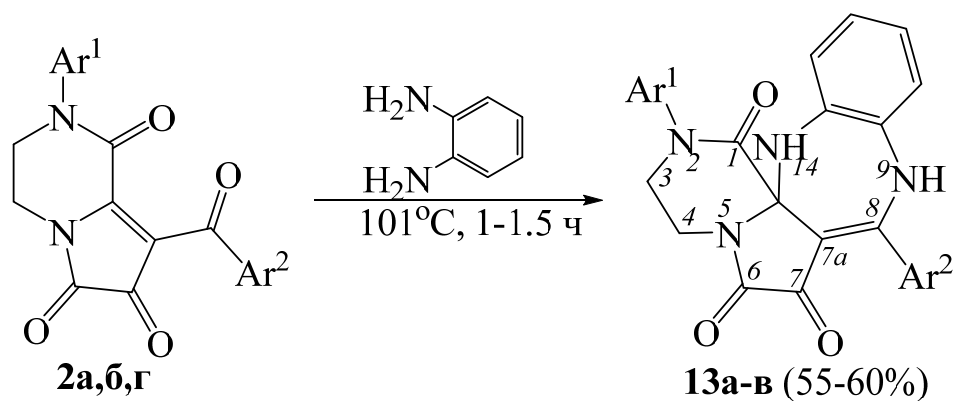


Схема 2.14 – 13: $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**а**), $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ (**б**),
 $\text{Ar}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**в**)

Соединения **13а-в** – ярко-желтые высокоплавкие кристаллические вещества, легкорастворимые в ДМСО, 1,4-диоксане, 1,2-дихлорэтано, труднорастворимые в толуоле, бензоле и воде, нерастворимые в алканах, не дающие положительную реакцию на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl_3 .

В ИК спектрах соединений **13а-в** имеются полосы валентных колебаний групп NH в области $3100\text{-}3355\text{ см}^{-1}$, карбонильных групп пиррольного кольца $\text{C}^6=\text{O}$ и $\text{C}^7=\text{O}$ в области $1710\text{-}1739\text{ см}^{-1}$ и лактамной $\text{C}^1=\text{O}$ карбонильной группы в области $1685\text{-}1690\text{ см}^{-1}$.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **13а-в**, кроме сигналов протонов двух метиленовых групп, протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы протонов аминогруппы N^{14}H (7.06-7.10 м.д.) и енаминогруппы N^9H (10.20-10.23 м.д.).

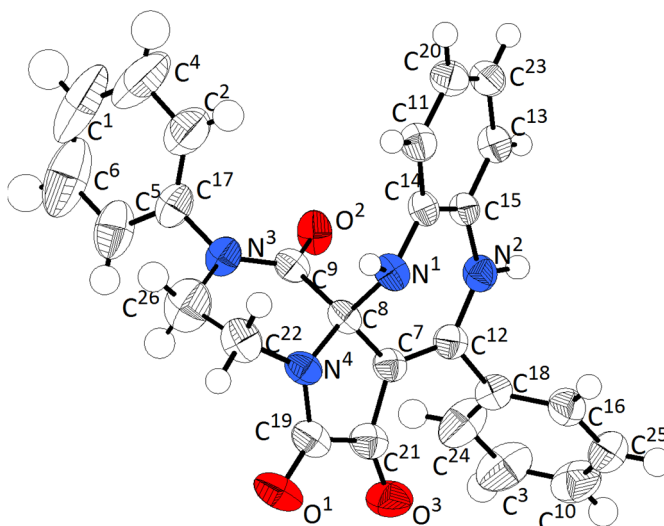


Рис. 8. Молекулярная структура 2,8-дифенил-3,4,9,14-тетрагидробензо[*b*]-пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazетин-1,6,7(2*H*)-триона **13a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

Соединение **13a** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии. Длины связей и валентные углы в молекуле принимают обычные для соответствующих фрагментов значения. Атомы C⁸, C⁷, C¹² отклоняются по одну сторону плоскости остальных четырех атомов диазепинового цикла на 1.07, 0.73 и 0.25 Å соответственно. Пиррольный цикл плоский в пределах 0.04 Å. Пиперазиновый цикл находится в конформации *искаженное кресло*. В кристалле молекулы образуют полимерные цепи, вытянутые вдоль оси *b* элементарной ячейки, за счет МВС N¹–H¹⋯O² [*x*, *y*+1, *z*], d(N¹–H¹) 0.82(2), d(O²⋯H¹) 2.44(2), d(O²⋯N¹) 3.238(3) Å, угол N¹H¹O² 163(2)°. Группа N²H² не участвует в образовании водородных связей.

В кристаллическом состоянии соединения **13a-в** обладают устойчивой флуоресценцией (излучение в области желтого цвета при λ=580-595 нм) при облучении УФ лампой λ=365 нм.

По-видимому, соединения **13a-в** образуются вследствие присоединения аминогруппы *o*-ФДА к атому C^{8a} пирролопиазинтрионов **2** и последующей внутримолекулярной циклизации с участием второй аминогруппы *o*-ФДА и карбонильной группы ароильного заместителя (Схема 2.15).

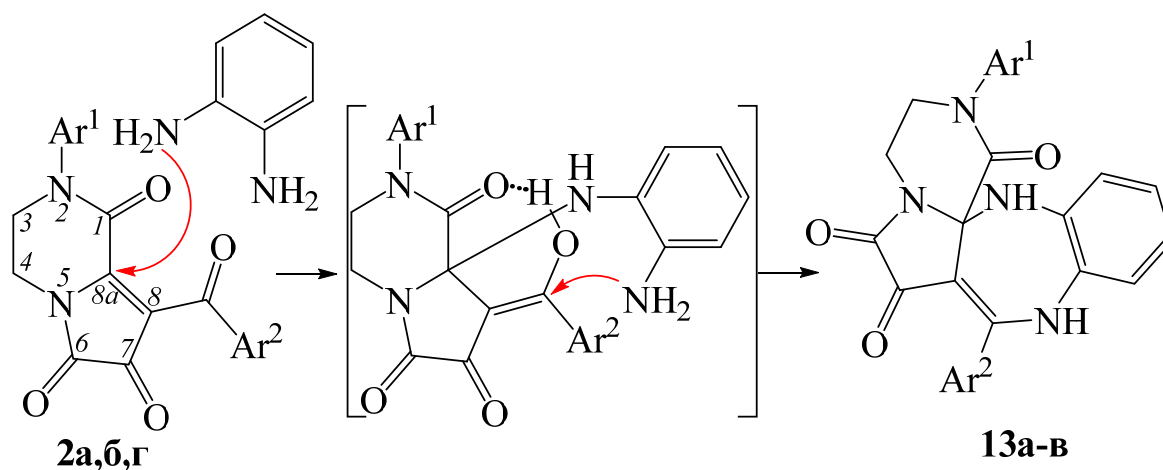


Схема 2.15

Описанная реакция представляет собой новый способ построения и удобный препаративный метод синтеза труднодоступной системы ангулярно аннелированных спирогетероциклов - бензо[*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*]-[1,4]дiazепинов с целенаправленно варьируемыми функциональными заместителями.

2.5.2. Реакция с 3,4-диаминофуразаном

Согласно литературным данным о реакциях гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с 3,4-диаминофуразаном, при его взаимодействии с пирролопиразинтрионами **2** возможно образование [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*]-[1,4]дiazепинов **17** или спиросоединений **18** (Схема 2.16).

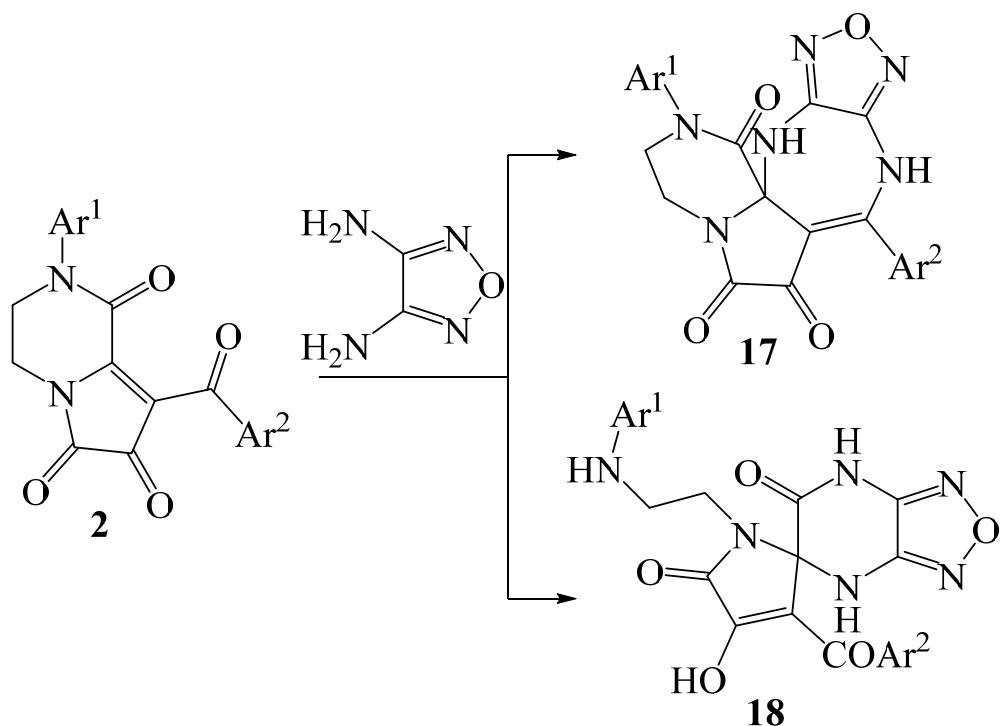


Схема 2.16

При взаимодействии пирролопирозинтриона **2a** с 3,4-диаминофуразаном, проводимом путем кипячения реагентов в безводном ацетонитриле в течении 10 мин (до исчезновения ярко-красной окраски исходных соединений **2**), образуются (*E*)-8a-((4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)амино)-8-(гидрокси(фенил)метил)-2-фенилтетрагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трион **19** (Схема 2.17).

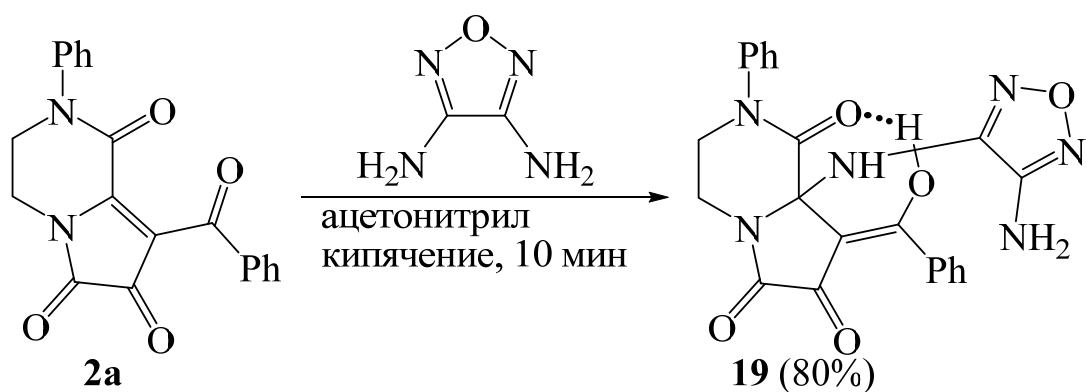


Схема 2.17

Соединение **19** – светло-желтое кристаллическое вещество, плавящееся при температуре 154-155°C, легкорастворимое в ДМСО, ацетонитриле, труднорастворимое в толуоле, бензоле, метаноле, нерастворимое в воде и алканах, дающее положительную реакцию (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl_3 .

В ИК спектре соединения **19** имеются полосы валентных колебаний первичной и вторичной аминогрупп ($3234\text{--}3310\text{ см}^{-1}$), енольной гидроксильной группы OH (3030 см^{-1}), карбонильных групп пиррольного кольца $\text{C}^6=\text{O}$ и $\text{C}^7=\text{O}$ (1710 см^{-1}), иминогрупп $\text{C}=\text{N}$ (1650 см^{-1}) и лактамной карбонильной группы $\text{C}^1=\text{O}$ (1615 см^{-1}), участвующей в образовании ВВС.

В спектре ЯМР ^1H соединения **19** кроме сигналов протонов двух метиленовых групп и протонов ароматических колец присутствуют сигналы протонов первичной аминогруппы NH_2 (6.13 м.д.), вторичной аминогруппы C^{8a}NH (7.16 м.д.) и енольной гидроксильной группы OH (11.50 м.д.).

Многочисленные попытки термической циклизации соединения **19** путем кипячения, в том числе продолжительного, в высококипящих растворителях не привели к успеху – соединение **19** выделялось в неизменном виде.

При кипячении соединения **19** с эквимолярным количеством дициклогексилкарбодиимида (DCC) в безводном толуоле в течение 20 мин образуется 2,8-дифенил-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-1,6,7(2*H*,9*H*,13*H*)-трион **17** (Схема 2.18).

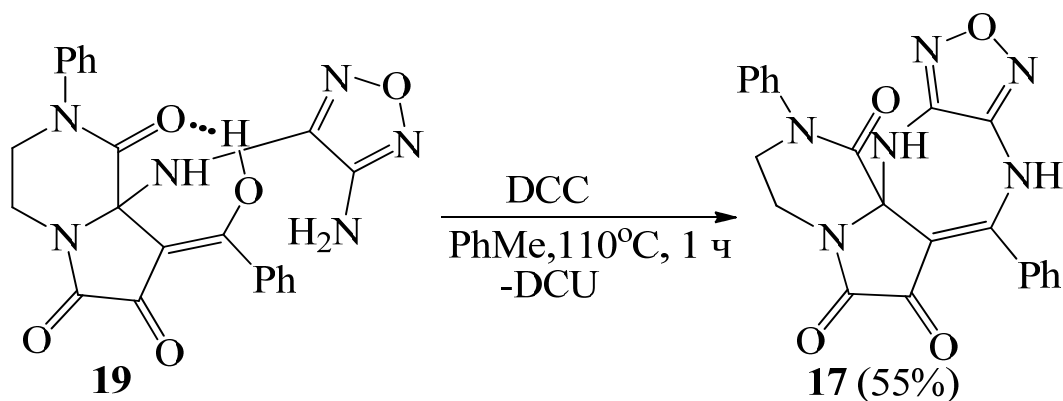


Схема 2.18

Соединение **17** – желтое кристаллическое вещество, плавящееся при температуре 259-261°C, легкорастворимое в ДМСО, ацетонитриле, труднорастворимое в толуоле, бензоле, метаноле, нерастворимое в воде и алканах, не дающее положительную реакцию на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl₃.

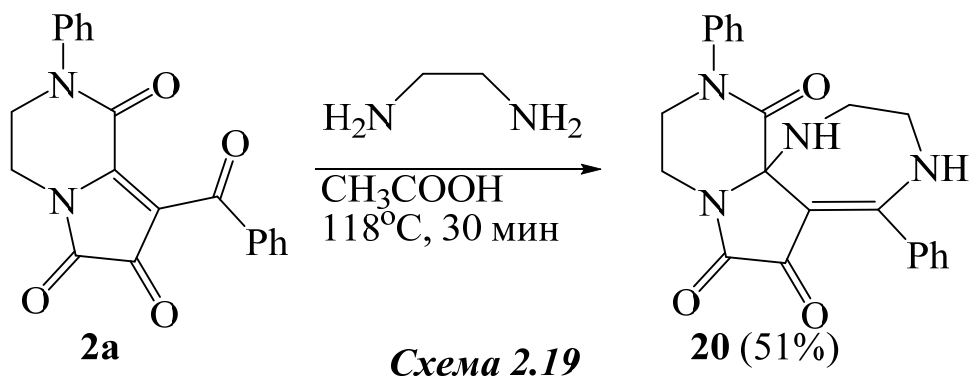
В ИК спектре соединения **17** имеются полосы валентных колебаний групп NH (3130-3300 см⁻¹), карбонильных групп пиррольного кольца C⁶=O и C⁷=O (1733 см⁻¹), лактамной карбонильной группы и иминогрупп C¹=O и C=N (1642 см⁻¹).

В спектре ЯМР ¹H соединения **17** кроме сигналов протонов двух метиленовых групп и протонов ароматических колец присутствуют сигналы протонов аминогруппы N¹⁴H (8.76 м.д.) и енаминогруппы N⁹H (11.73 м.д.).

Описанная реакция представляет собой новый способ построения и удобный препаративный метод синтеза труднодоступной системы ангулярно аннелированных спирогетероциклов – [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразино-[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепинов с целенаправленно варьируемыми функциональными заместителями.

2.5.3 Реакция с этилендиамином

При кипячении пирролопиразинтриона **2a** с этилендиамином в безводной уксусной кислоте в течение 30 мин образуется 5,11-дифенил-1,2,3,4,10,11-гексагидропиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-6,7,12(9*H*)-трион **20** (Схема 2.19).



Соединение **20** – светло-желтое кристаллическое вещество, плавящееся при температуре 231-232°C, легкорастворимое в ДМСО, труднорастворимое в ацетонитриле, 1,2-дихлорэтано, уксусной кислоте, не растворимое в воде и алканах, не дающие положительную реакцию на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl₃.

В ИК спектре соединения **20** имеются полосы валентных колебаний групп N¹H и N⁴H в области 3290-3250 см⁻¹, карбонильных групп пиррольного кольца C⁷=O, C⁶=O при 1705 см⁻¹, и лактамной карбонильной группы C¹²=O при 1651 см⁻¹.

В ЯМР ¹H спектре раствора соединения **20** в ДМСО-*d*₆ кроме сигналов ароматических протонов и четырех метиленовых групп присутствуют также синглеты аминогруппы N¹H (6.45 м.д.) и енаминогруппы N⁴H (11.17 м.д.).

Описанная реакция представляет собой новый способ построения и удобный препаративный метод синтеза труднодоступной системы ангулярно аннелированных спирогетероциклов – пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]тиазепинов с целенаправленно варьируемыми функциональными заместителями.

2.6 Взаимодействие с 2-аминотиофенолом

Согласно литературным данным о реакциях гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионон с 2-аминотиофенолом, при его взаимодействии с пирролопиразинтрионами **2** возможно образование бензо[*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[3,2-*f*][1,4]тиазепинов **21**, бензо[*b*][1,4]тиазепинов **22** или **23** (Схема 2.20).

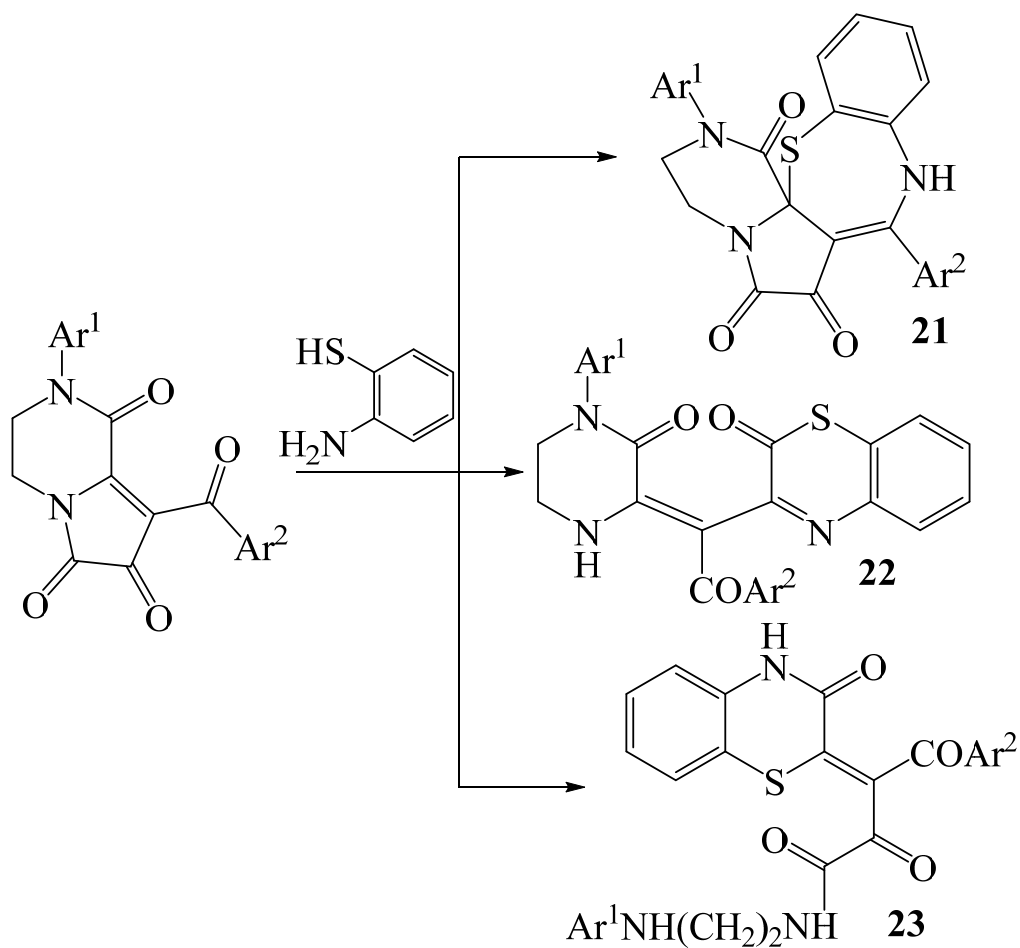
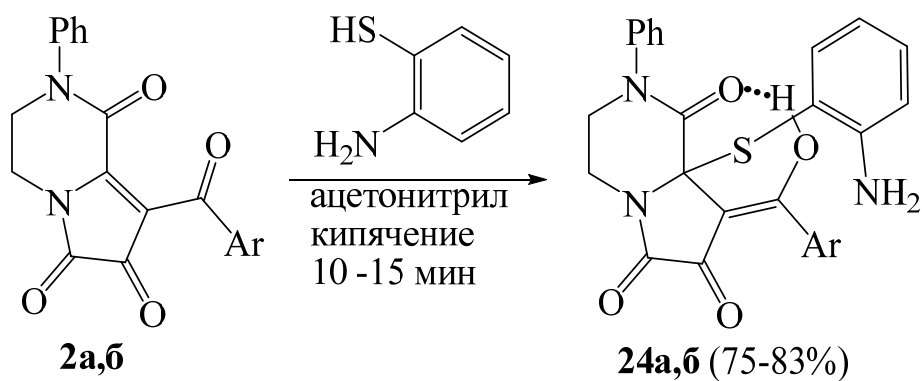


Схема 2.20

При кипячении пирролопиазинтрионов **2a,б** с 2-аминотиофенолом, в безводном ацетонитриле в течение 10-15 мин образуются (Z)-8a-((2-аминофенил)тио)-8-(арил(гидрокси)метил)-2-фенилгексагидропирроло[1,2-a]-пиазин-6,7-дионы **24a,б** (Схема 2.21).

Схема 2.21 – 2, 24: Ar = Ph (a), C₆H₄Cl-4 (б).

Соединения **24a,б** – желтые кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО, ацетонитриле, труднорастворимые в толуоле, ксилоле, нерастворимые в воде и алканах, дающие положительную реакцию (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl_3 .

В ИК спектрах соединений **24a,б** имеются полосы валентных колебаний первичной аминогруппы NH_2 ($3347\text{--}3603\text{ см}^{-1}$), енольной группы OH ($3057\text{--}3065\text{ см}^{-1}$), карбонильных групп пиррольного кольца $\text{C}^6=\text{O}$ ($1725\text{--}1728\text{ см}^{-1}$), $\text{C}^7=\text{O}$ ($1693\text{--}1696\text{ см}^{-1}$) и лактамной карбонильной группы $\text{C}^1=\text{O}$, участвующей в образовании ВВС, в области $1604\text{--}1608\text{ см}^{-1}$.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **24a,б** кроме сигналов протонов двух метиленовых групп и протонов ароматических колец присутствуют уширенный синглет двух протонов аминогруппы NH_2 в области $5.94\text{--}5.96$ м.д. и уширенный синглет протона енольной группы OH , участвующей в образовании ВВС, в области $11.09\text{--}11.07$ м.д.

Спектральные характеристики соединений **24a,б** свидетельствуют об их существовании в кристаллическом состоянии и в растворе в форме с прочной ВВС между енольной гидроксильной группой OH и карбонильной группой пиперазинового фрагмента, т.е. в форме *Z*-изомеров.

Кипячение соединений **24a,б** в о-ксилоле в течение 30 мин приводит к образованию 8-арил-2-фенил-3,4-дигидро-6*H*-бензо[*b*]пиразино[1',2':1,2]-пирроло[3,2-*f*][1,4]тиазепин-1,6,7(2*H*,9*H*)-трионов **21a,б** (Схема 2.22), структура которых подтверждена на примере РСА соединения **21б** (Рис. 9).

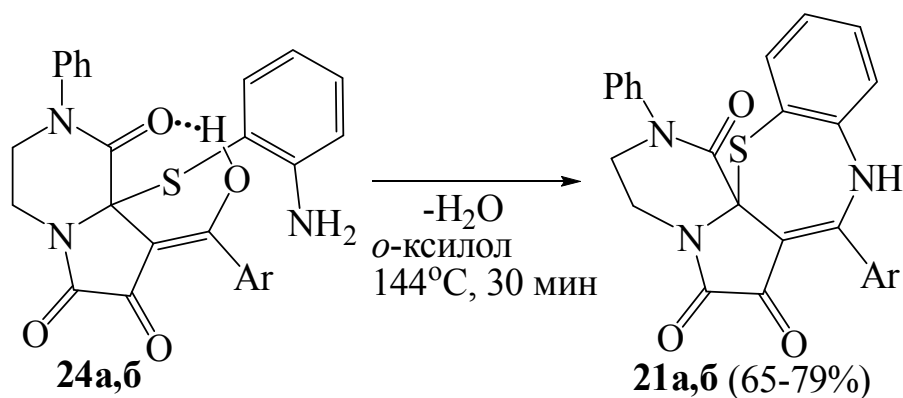


Схема 2.22 – 21, 24: Ar = Ph (а), C₆H₄Cl-4 (б).

Соединения **21a,б** – желтые высокоплавкие кристаллические вещества, легкорастворимые в ДМСО, ацетонитриле, труднорастворимые в толуоле, ксилоле, нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах соединений **21a,б** имеются полосы валентных колебаний аминогруппы NH (3255-3276 см⁻¹) и карбонильных групп C⁶=O (1722-1732 см⁻¹), C⁷=O и C¹=O (1674-1675 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **21a,б** кроме сигналов протонов двух метиленовых групп и протонов ароматических колец присутствуют синглеты аминогруппы NH в области 10.15-10.19 м.д.

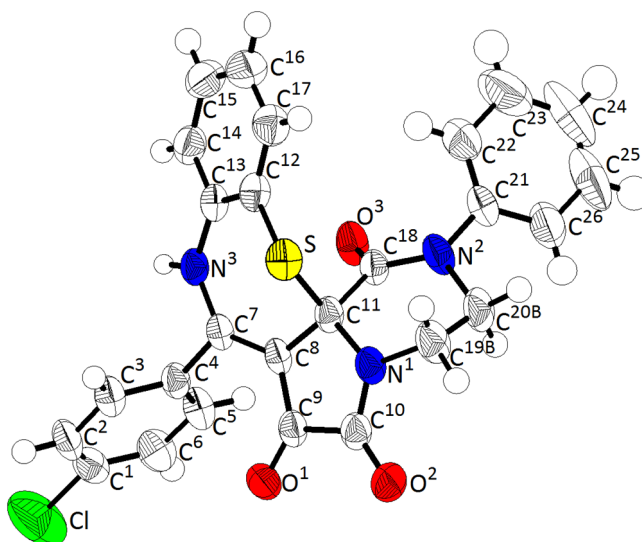


Рис. 9. Молекулярная структура 2-фенил-8-(4-хлорфенил)-3,4-дигидро-6H-бензо[b]пиразино[1',2':1,2]пирроло[3,2-f][1,4]тиазепин-1,6,7(2H,9H)-триона **21б** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

Соединение **21b** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с ацетонитрилом. Ввиду сложности локализации разупорядоченных молекул растворителя при уточнении структуры использована процедура SQUEEZE в программе PLATON [119]. Пиррольный цикл плоский в пределах 0.04 Å. Конформация тиазепинового цикла аналогична конформации диазепинового в соединении **13a**. Атомы C¹¹, C⁷, C⁸ отклоняются по одну сторону плоскости остальных четырех атомов тиазепинового цикла на 1.46, 1.08 и 0.46 Å соответственно. Метиленовые группы пиперазинового цикла разупорядочены по двум позициям с близкой заселенностью. При этом пиперазиновый цикл одной из компонент разупорядочения находится в конформации *искаженное кресло*, другой – *ванна* (на рисунке не изображена). В кристалле молекулы образуют полимерные цепи, вытянутые вдоль оси *b* элементарной ячейки, за счет MBC N³–H^{3A}...O^I [1–x, y+0.5, 0.5–z], d(N³–H^{3A}) 0.83(2), d(O^I...H^{3A}) 2.20(2), d(O^I...N³) 3.014(2) Å, угол N³H^{3A}O^I 167(2)°.

Описанная реакция представляет собой новый способ построения и удобный препаративный метод синтеза труднодоступной системы ангулярно аннелированных спирогетероциклов – бензо[*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[3,2-*f*]-[1,4]тиазепинов с целенаправленно варьируемыми функциональными заместителями.

2.7 Взаимодействие с 3-аминоциклогекс-2-енонами

Согласно литературным данным о реакциях гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с карбоциклическими енаминами, при взаимодействии пирролопиразинтриов **2** с 3-аминоциклогекс-2-енонами **28** возможно образование 2,7b-метанобензо[5,6][1,4]-диазепино[1,7-*a*]хиноксалинов **25**, спиро[индол-3,2'-пирролов] **26** или спиро[фуран-2,3'-индолов] **27** (Схема 2.23).

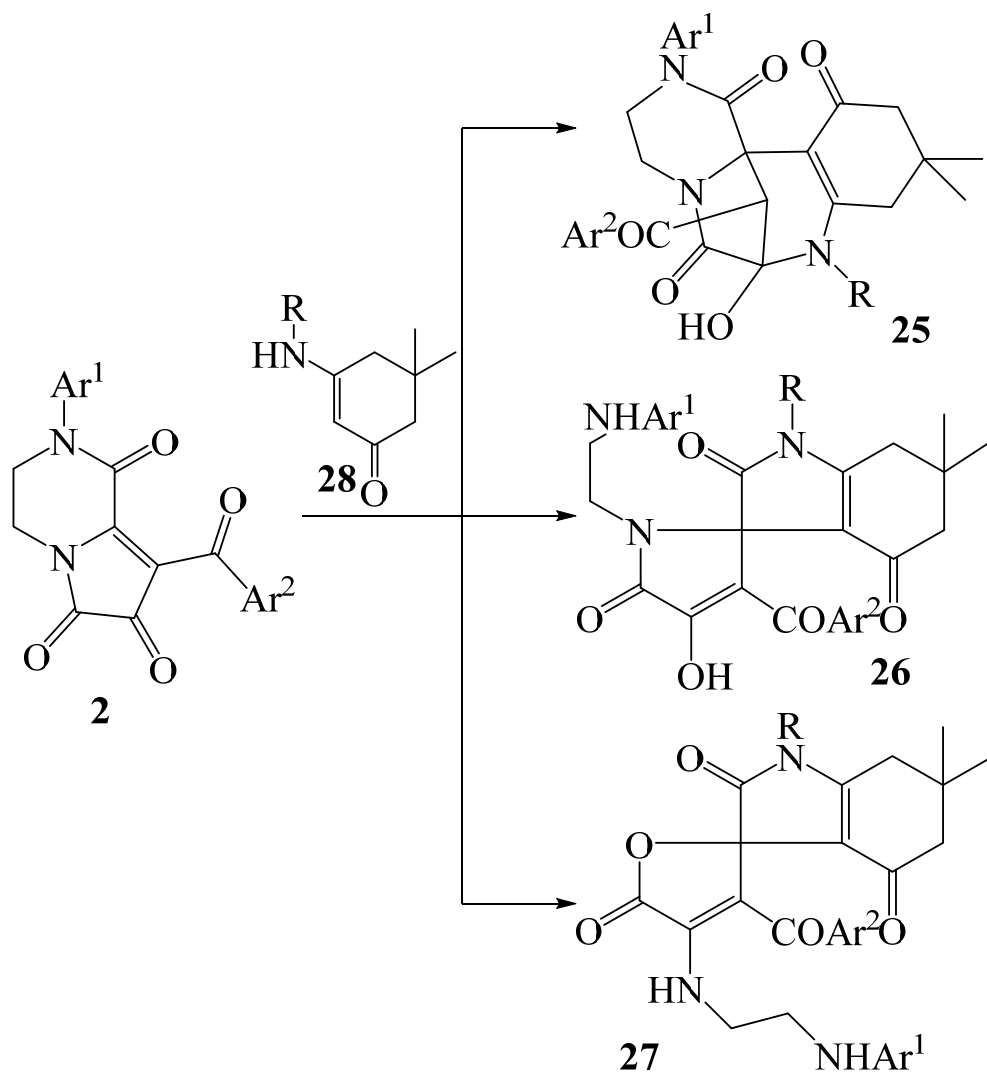


Схема 2.23

При кипячении пирролопиразинтрионов **2a,б** с N-алкилзамещенными енаминами **28a,б**, взятыми в соотношении 1:1, в безводном 1,4-диоксане в течение 1-2 ч (контроль ТСХ) получены спиро[индол-3,2-пирролы] **26a-г** (Схема 2.24), структура которых подтверждена на примере РСА соединения **26б** (Рис. 10).

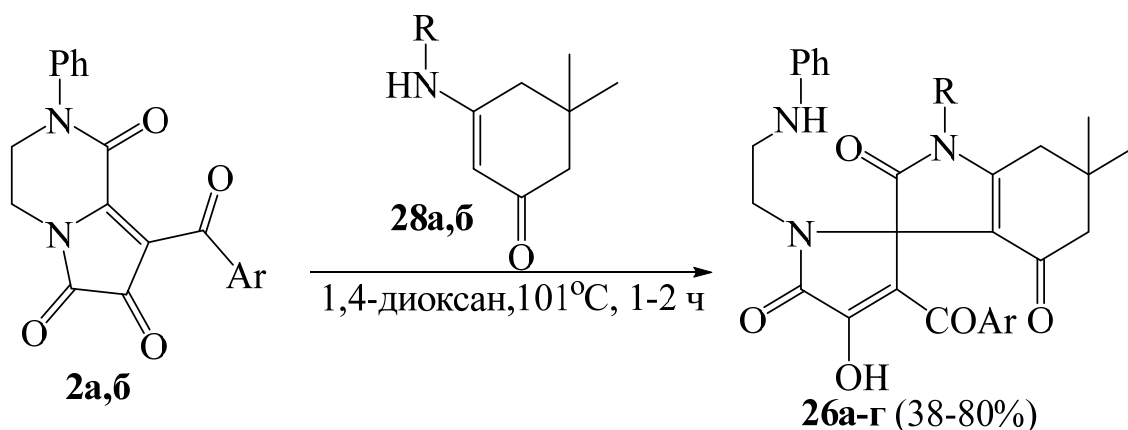


Схема 2.24 – 28: R = Cy (**а**), Bn (**б**); **26**: R = Cy, Ar = Ph (**а**), R = Bn, Ar = Ph (**б**), R = Cy, Ar = C₆H₄Cl-4 (**в**), R = Bn, Ar = C₆H₄Cl-4 (**г**).

Соединения **26а-г** – бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, легкорастворимые в ДМСО, диоксане, этаноле, труднорастворимые в толуоле, четырехлористом углероде и воде, нерастворимые в алканах, дающие положительную реакцию (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl₃.

В ИК спектрах соединений **26а-г** имеются полосы валентных колебаний аминогруппы NH (3356-3407 см⁻¹), енольной группы OH в виде очень широкой и интенсивной полосы в области 3083-3149 см⁻¹, лактамных C^{5'}=O (1743-1758 см⁻¹), C²=O (1691-1703 см⁻¹) и кетонной ArC=O (1643-1668 см⁻¹) карбонильных групп.

В спектрах ЯМР ¹H растворов соединений **26а-г** в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов циклогексильных групп [в спектрах соединений **26а,в**], ароматических колец и связанных с ними групп, имеются два синглета шести протонов двух метильных групп (0.82-1.09 м.д.), четыре дуплета четырех протонов двух метиленовых групп (1.99-2.74 м.д.) циклогексенонового фрагмента, и два мультиплета четырех протонов группы CH₂CH₂ (3.07-3.24 м.д.).

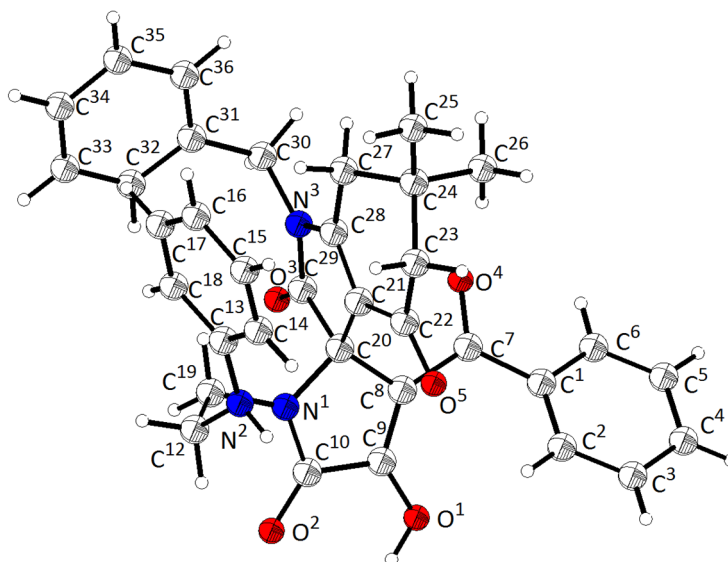


Рис. 10. Молекулярная структура 1-бензил-3'-бензоил-4'-гидрокси-6,6-диметил-1'-(2-(фениламино)этил)-6,7-дигидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-2,4,5'(1H, 1'H,5H)-трион **266** по данным РСА.

Согласно данным РСА, соединение **266** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии. Молекула характеризуется обычными значениями длин связей и валентных углов. Пятичленные гетероциклы плоские. Циклогексеноновое кольцо находится в конформации *sofa* с выходом атома C²⁴ из плоскости остальных атомов цикла на 0.61 Å. Протон енольной гидроксильной группы однозначно локализуется на атоме O¹, а не на ароильном фрагменте, как в соединениях **5-7**. По-видимому, это связано с невозможностью образования прочной ВВС между «ароильной» енольной группой и лактамной карбонильной группой. В кристалле каждая молекула одновременно участвует в образовании двух centrosymmetric димеров за счет МВС N²–H²⁴...O⁵ [2–x, 1–y, 1–z] и O¹–H¹...O² [1–x, 1–y, 1–z]. В результате этих взаимодействий молекулы оказываются связанными в бесконечную цепь, вытянутую вдоль направления *a* элементарной ячейки.

Образование соединений **26а-г**, по-видимому, происходит вследствие последовательного присоединения групп β-СН и NH енаминового фрагмента

енаминов к атомам C^{8a} и C^1 пирролопиазинтрионов и расщепления пиазинового цикла по связи C^1-N^2 (Схема 2.25).

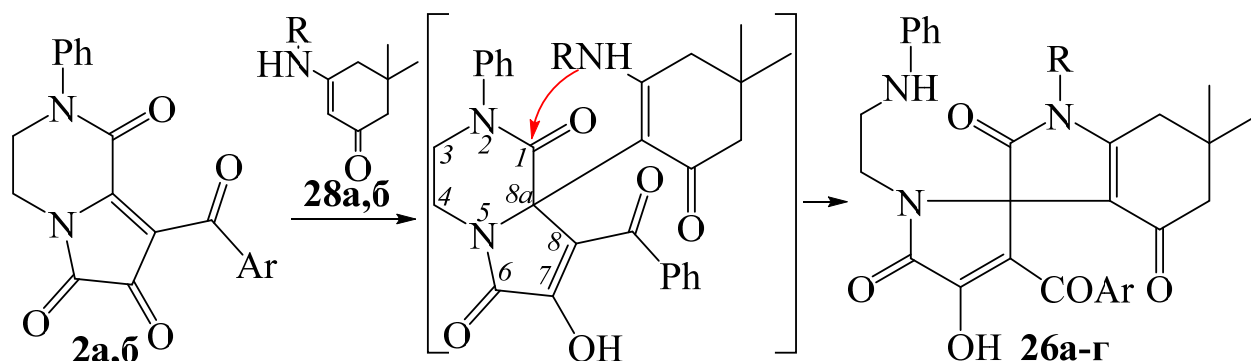


Схема 2.25 – 2: Ar = Ph (**а**), Ar = C₆H₄Cl-4 (**б**); **28:** R = Cy (**а**), Bn (**б**); **26:** R = Cy, Ar = Ph (**а**), R = Bn, Ar = Ph (**б**), R = Cy, Ar = C₆H₄Cl-4 (**в**), R = Bn, Ar = C₆H₄Cl-4 (**г**).

При кипячении пирролопиазинтрионов **2а,б** с N-арилзамещенными енаминами **28в-д**, взятыми в соотношении 1:1, в безводном 1,4-диоксане в течение 1-3 ч (контроль ТСХ), образуются цвиттер-ионные спиро[индол-3,2-пирролы] **29а-г** (Схема 2.26), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **29а** (Рис. 11).

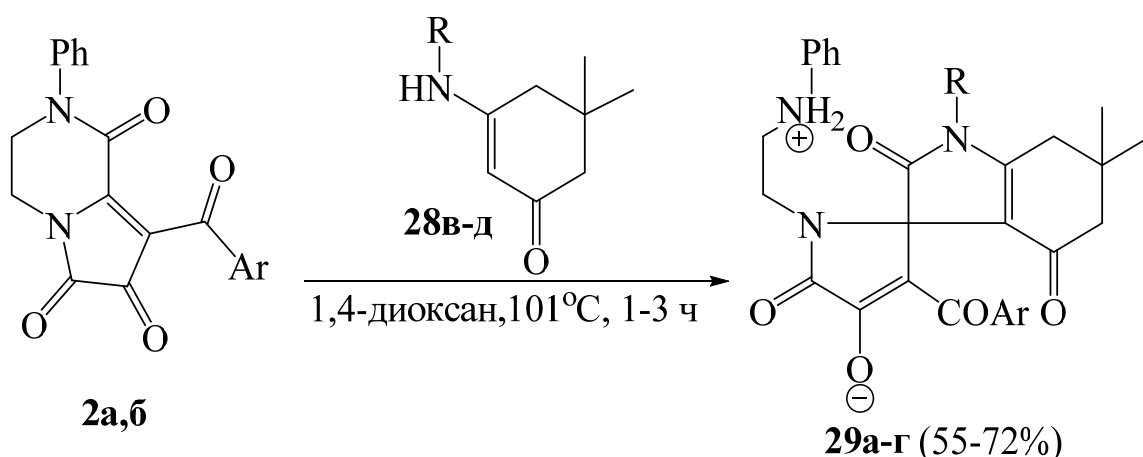


Схема 2.26 – 2: Ar = Ph (**а**), Ar = C₆H₄Cl-4 (**б**); **28:** R = C₆H₄OMe-4 (**в**), C₆H₄Me-4 (**г**), Ph (**д**); **29:** R = C₆H₄OMe-4, Ar = Ph (**а**), R = C₆H₄Me-4, Ar = Ph (**б**), R = C₆H₄Me-4, Ar = C₆H₄Cl-4 (**в**), R = Ph, Ar = C₆H₄Cl-4 (**г**)

Соединения **29a-г** – бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, легкорастворимые в ДМСО, диоксане, этаноле, труднорастворимые в толуоле, CCl_4 и воде, не растворимые в алканах, дающие положительную реакцию (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl_3 .

В ИК спектрах соединений **29a-г** имеются полосы валентных колебаний аммонийной группы NH_2^+ ($3151\text{--}3275\text{ см}^{-1}$), лактамных $\text{C}^5=\text{O}$ ($1730\text{--}1760\text{ см}^{-1}$), $\text{C}^2=\text{O}$ ($1709\text{--}1715\text{ см}^{-1}$) и кетонной $\text{ArC}=\text{O}$ ($1648\text{--}1652\text{ см}^{-1}$) карбонильных групп.

В спектрах ЯМР ^1H растворов соединений **29a-г** в $\text{DMSO-}d_6$, кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп, имеются два синглета шести протонов двух метильных групп (0.79-1.02 м.д.), четыре дуплета четырех протонов двух метиленовых групп (2.03-2.59 м.д.) циклогексенонового фрагмента, и два мультиплета четырех протонов группы CH_2CH_2 (3.16-3.38 м.д.).

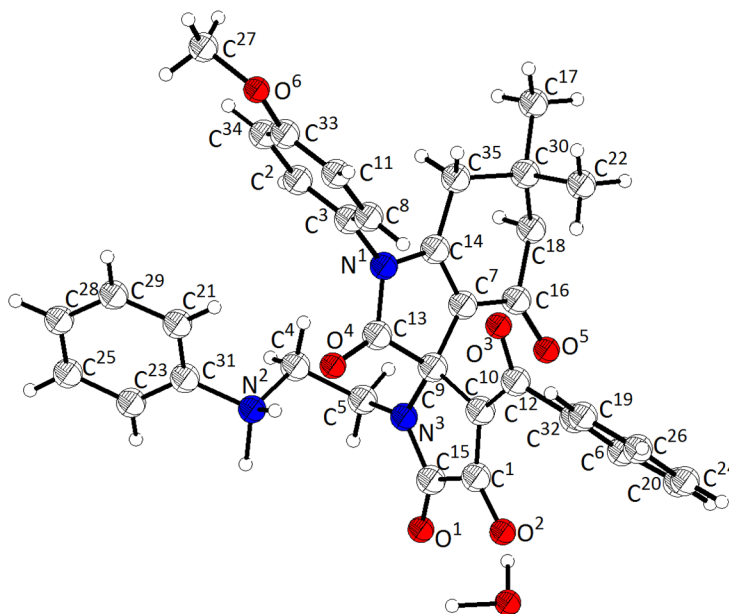


Рис. 11. Молекулярная структура 3'-бензоил-6,6-диметил-1-(4-метоксифенил)-2,4,5'-триоксо-1'-(2-(фениламмоний)этил)-1,1',2,4,5,5',6,7-октагидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-4'-олата **29a** по данным РСА.

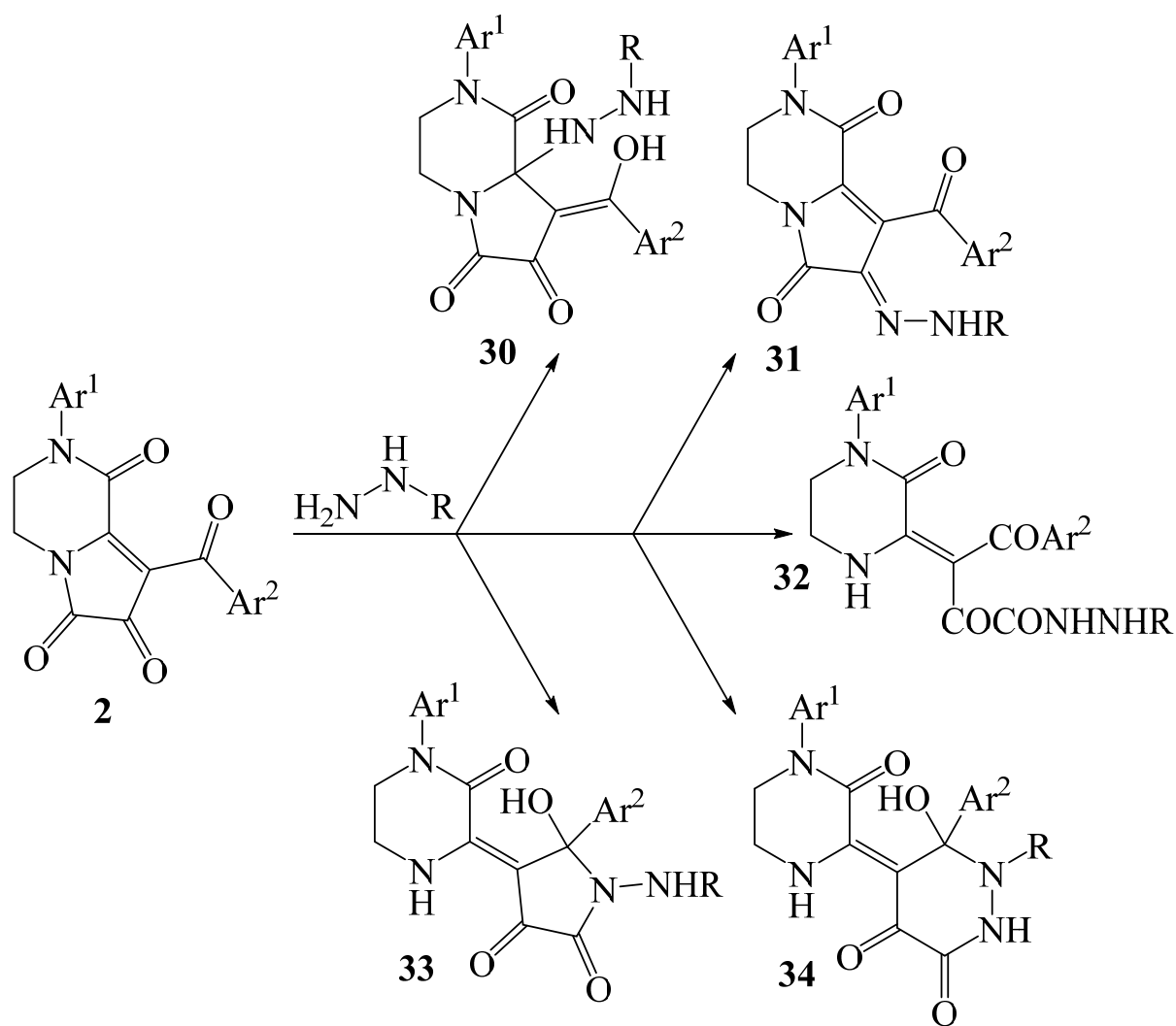
Соединение **29a** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе триклинной сингонии в виде моногидрата. У атома азота N^2 однозначно

локализуются два атома водорода. Четвертичный характер N² дополнительно подтверждается значением валентного угла C³¹N²C⁴ 111.2(2) °. Отрицательный заряд локализован главным образом на атоме кислорода O², длина связи C¹–O² 1.281(2) Å. В отличие от соединения **26б**, в молекуле **29а** циклогексеноновое кольцо находится в конформации *искаженное полукресло*. Атомы C¹⁸ и C³⁰ отклоняются по разные стороны плоскости остальных четырех атомов цикла на 0.23 и –0.43 Å соответственно. Конформация открыто-цепного фрагмента фиксируется ВВС N²–H^{2B}...O⁴. В кристаллической упаковке за счет системы МВС вида N–H...O и O–H...O молекулы соединения **29а** совместно с молекулами воды образуют полимерную цепь, вытянутую вдоль направления *a* элементарной ячейки

Соединения **26а-г** и **29а-г** близки по структуре, образуются по одинаковой схеме, и не отличимы по спектрам ЯМР ¹H растворов, т.к. сигналы протонов групп NH и OH не видны. Однако соединения **26а-г** и **29а-г** легко различить по ИК спектрам: в спектрах соединений **26а-г** присутствует очень широкая и интенсивная полоса валентных колебаний енольной группы OH в области 3083-3149 см⁻¹.

2.8 Взаимодействие с арилгидразинами и 4-нитробензгидразидом

Согласно литературным данным о реакциях гетарено[е]пиррол-2,3-диононов с арилгидразинами, гидразидами ароматических кислот, при их взаимодействии с пирролопипразинтрионами **2** возможно образование «продуктов присоединения» **30**, гидразонов **31**, гидразидов 2,4-диоксобутановых кислот **32** и продуктов их циклизации – 4-(пиперазин-2-илиден)пирролов **33** или 5-(пиперазин-2-илиден)пирпдазинов **34** (Схема 2.20).



2.8.1 Реакция с 4-нитробензгидразидом

При взаимодействии пирролопирозинтриона **2a** с 4-нитробензгидразидом, проводимом при выдерживании раствора реагентов в безводном толуоле при температуре 70°C образуется продукт присоединения первичной аминогруппы 4-нитробензгидразида к атому C^{8a} пирролопирозинтриона – соединения **30** (Схема 2.27).

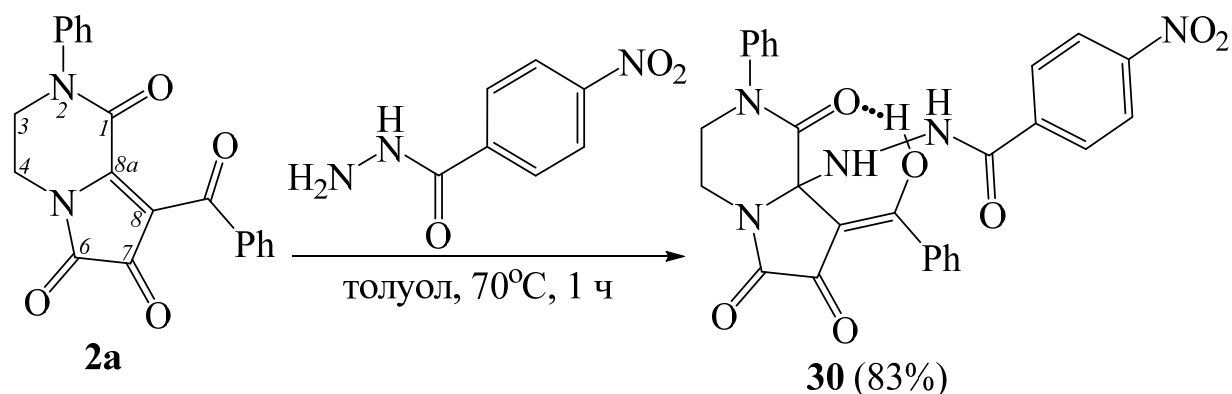


Схема 2.27

Соединение **30** – светло-желтое кристаллическое вещество, плавящееся при температуре 197-198°C, легкорастворимое в ДМСО, труднорастворимое в обычных органических растворителях, нерастворимое в воде и алканах, дающее положительную реакцию (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl_3 .

В ИК спектре соединения **30** имеются полосы валентных колебаний двух групп NH (3245-3350 cm^{-1}), енольной группы OH (3074 cm^{-1}), карбонильных групп пиррольного кольца $\text{C}^{6'}=\text{O}$ (1732 cm^{-1}), $\text{C}^{7'}=\text{O}$ (1660 cm^{-1}) и лактамной карбонильной группы $\text{C}^1=\text{O}$ (1605 cm^{-1}), участвующей в образовании ВВС.

В спектре ЯМР ^1H раствора соединения **30** в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов двух метиленовых групп и протонов ароматических колец присутствуют сигналы протонов аминогруппы C^{8a}NH (6.43 м.д.), амидной группы NH (9.66) и енольной гидроксильной группы OH (10.13 м.д.).

Спектральные характеристики соединения **30** близки к характеристикам продуктов присоединения **5-7**.

При нагревании соединения **30** в безводном 1,4-диоксане при 75°C в течение 1 ч с хорошим выходом образуется ярко-желтый ароилгидразон **31** (Схема 2.28).

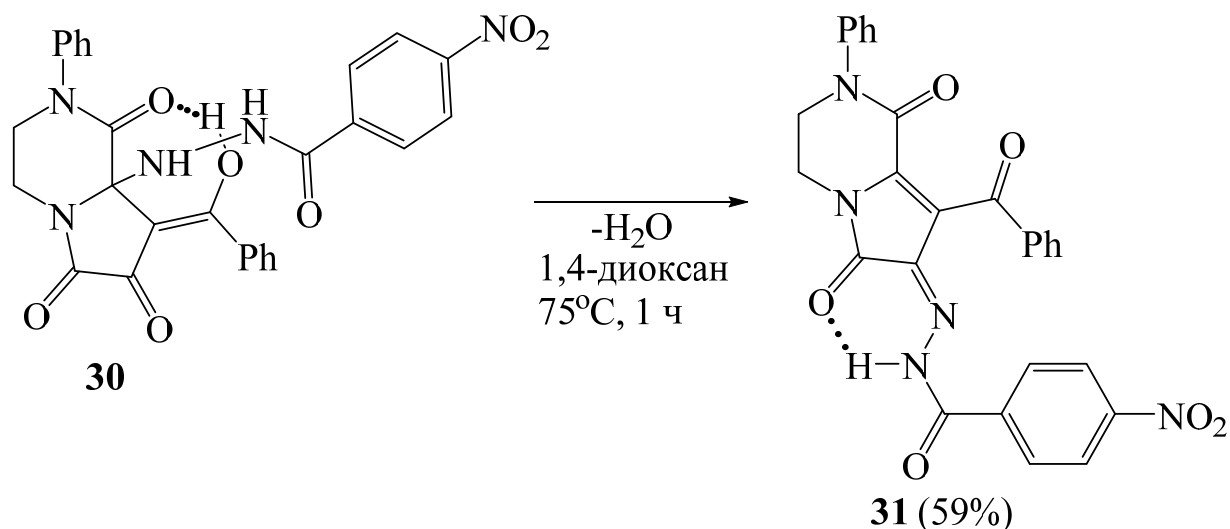


Схема 2.28

Соединение **31** – желтое кристаллическое вещество, плавящееся при температуре 234-235°C, легкорастворимое в ДМСО и ацетонитриле, труднорастворимое в толуоле и хлороформе, нерастворимое в воде и алканах, не дающие положительную реакцию на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl_3 .

В ИК спектре соединения **31** имеются полосы валентных колебаний группы NH (3068 см^{-1}), лактамных карбонильных групп $\text{C}^6=\text{O}$, $\text{C}'=\text{O}$ (1686 см^{-1}) и групп $\text{NHC}=\text{O}$, $\text{PhC}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$ (1665 см^{-1}).

В спектре ЯМР ^1H раствора соединения **31** в $\text{DMSO-}d_6$, кроме сигналов ароматических протонов, присутствуют два мультиплета четырех протонов двух метиленовых групп при 4.00 м.д. и 4.14 м.д. и уширенный синглет группы NH , участвующей в образовании ВВС при 13.76 м.д.

При нагревании пирролопиазинтриона **2a** с 4-нитробензгидразидом в безводном 1,4-диоксане при 75°C в течении 1 ч также с хорошим выходом образуется соединение **31** (Схема 2.29).

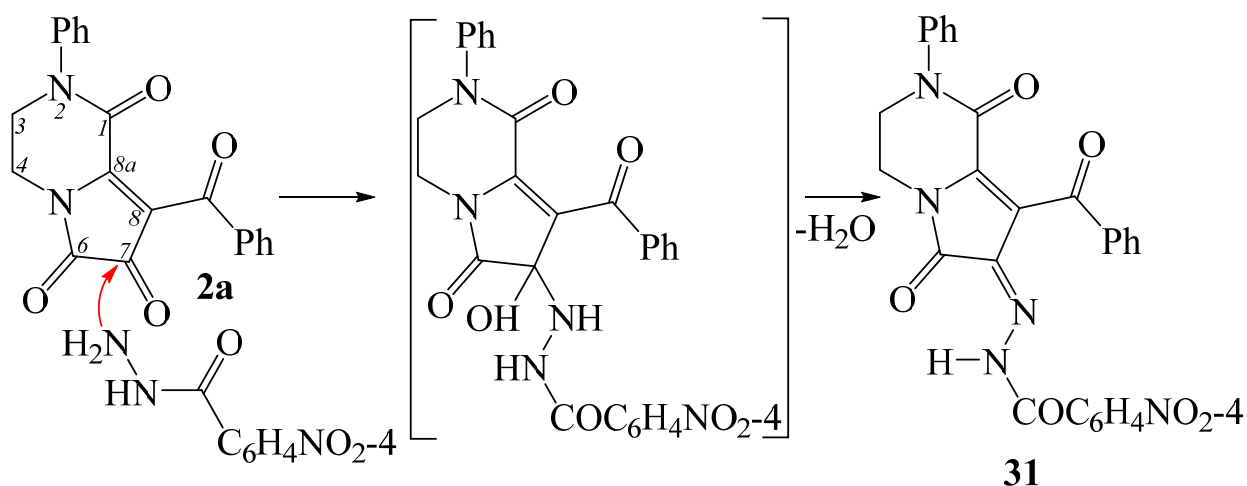


Схема 2.29

Ароилгидразон **31** образуется, по-видимому, вследствие атаки первичной аминогруппы NH_2 4-нитробензгидразида карбонильной группы $\text{C}^7=\text{O}$ пирролопирозинтриона **2a** с последующим отщеплением воды.

По аналогичной схеме, по-видимому, происходит превращение соединения **30** в ароилгидразон **31**, но с первоначальным отщеплением фрагмента 4-нитробензгидразида от соединения **30**.

2.8.2 Реакция с 2,4-динитрофенилгидразином

При кипячении пирролопирозинтриона **2a** с 2,4-динитрофенилгидразином, взятым в соотношении 1:1, в толуоле в течение 30 мин, с высоким выходом образуется пиперазинилиденпиррол **33** (Схема 2.30).

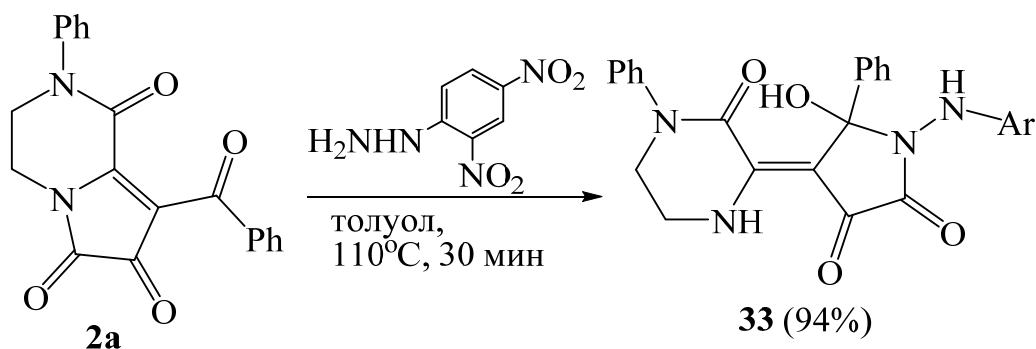


Схема 2.30

Соединение **33** – светло-желтое кристаллическое вещество, плавящееся при температуре 198-199°C, легкорастворимое в ДМСО и ацетонитриле, труднорастворимое в толуоле и хлороформе, нерастворимое в воде и алканах, не дающее положительной пробы на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl_3 .

В ИК спектре соединения **33** имеются полосы валентных колебаний двух групп NH (3240 см^{-1}), лактамных $\text{C}^2=\text{O}$ (1707 см^{-1}), $\text{C}^3'=\text{O}$ (1684 см^{-1}) и кетонной $\text{C}^3=\text{O}$ (1650 см^{-1}) карбонильных групп.

В спектре ЯМР ^1H раствора соединения **33** в ДМСО- d_6 кроме сигналов протонов двух метиленовых групп и ароматических колец присутствуют синглет протона спиртовой группы OH (6.68 м.д.), синглет протона группы NNN (9.97 м.д.) и синглет протона енаминогруппы $\text{N}'\text{H}$ (11.70 м.д.).

Спектральные характеристики соединения **33** близки к характеристикам пиперазинилиденпирролов **10**.

2.8.3 Реакция с 4-нитрофенилгидразином

При взаимодействии пирролопиперазинтриона **2a** с 4-нитрофенилгидразином, взятым в соотношении 1:1, проводимом путем кипячения раствора реагентов в толуоле в течение 10 мин, образуется сложная смесь продуктов из которой удалось выделить с небольшим выходом соединение **35** (Схема 2.31), структура которого подтверждена РСА (рис. 12).

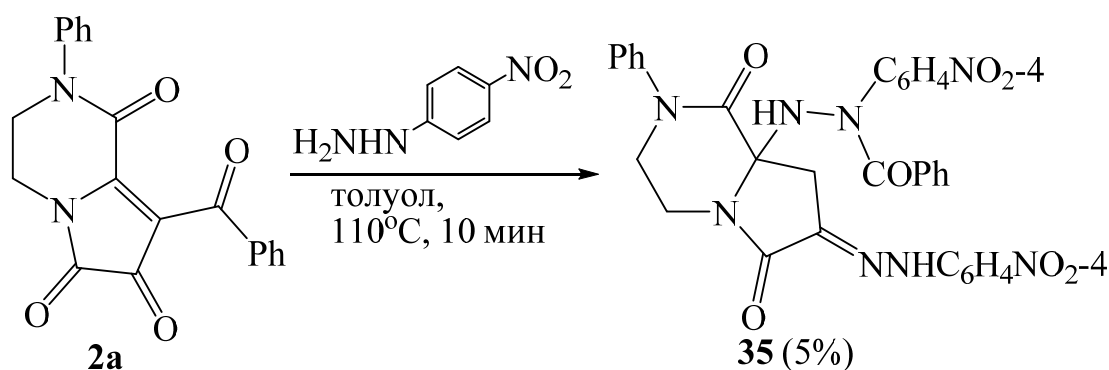


Схема 2.31

Соединение **35** – оранжевое кристаллическое вещество, плавящееся при температуре 260-262°C, легкорастворимое в ДМСО и ацетонитриле, труднорастворимое в толуоле и этилацетате, нерастворимое в воде и алканах.

В ИК спектре соединения **35** имеются полосы валентных колебаний двух групп NH (3265-3313 см^{-1}), лактамных $\text{C}^{\delta'}=\text{O}$ (1725 см^{-1}), $\text{C}^{\delta}=\text{O}$ (1663 см^{-1}) карбонильных групп, имино группы $\text{C}=\text{N}$ и кетонной карбонильной группы $\text{C}^{\delta}=\text{O}$ при 1646 см^{-1} .

В спектре ЯМР ^1H раствора соединения **35** в ДМСО- d_6 кроме сигналов протонов двух метиленовых групп и ароматических колец присутствуют сигнал протона алкиламиногруппы NH, в области сигналов ароматических протонов (7.13-7.45 м.д.), и синглет протона ариламиногруппы NH (10.66 м.д.).

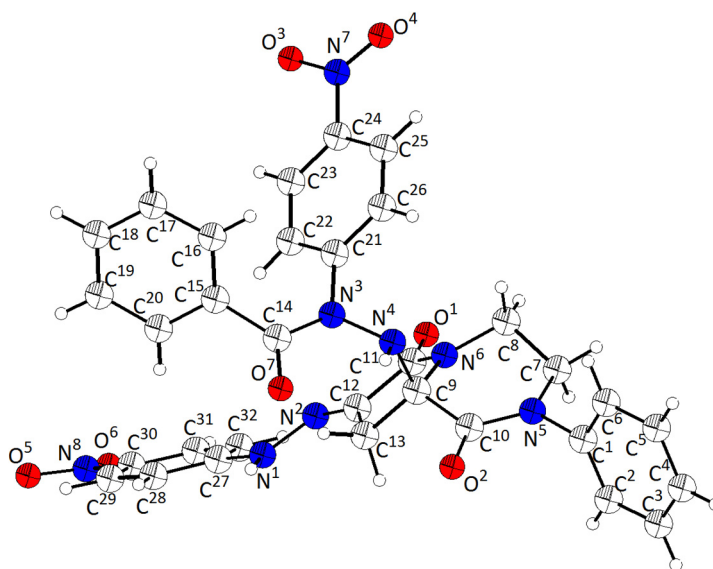


Рис. 12. Молекулярная структура *(E)*-*N*-(4-нитрофенил)-*N'*-(7-(2-(4-нитрофенил)гидразоно)-1,6-диоксо-2-фенилгексагидропирроло[1,2-*a*]пирозин-8а(6Н)-ил)бензгидразида **35** по данным РСА.

Соединение **35** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Пиррольный цикл находится в конформации *конверт* с выходом атома C^{13} из плоскости остальных четырех атомов на 0.23 Å. Пиперазиновый цикл принимает конформацию *софа*, атом C^8 отклоняется от плоскости остальных пяти атомов цикла на 0.57 Å. Оба гетероциклических атома азота являются плоскими с суммой валентных углов 359.7–359.8°. В кристалле

молекулы образуют centrosymmetric димеры за счет МВС $N^I-H^I \cdots O^2$ [$1-x$, $1-y$, $1-z$], $d(N^I-H^I)$ 0.91(2), $d(O^2 \cdots H^I)$ 2.09(2), $d(O^2 \cdots N^I)$ 2.963(2) Å, угол $N^I H^I O^2$ 161(2)°. Вторая группа NH также участвует в образовании укороченных межмолекулярных контактов $N^4-H^4 \cdots O^1$ [x , $1.5-y$, $z-0.5$], $d(O^2 \cdots H^I)$ 2.47(2) Å, однако слишком малый угол $N^4 H^4 O^1$ 104(1)° не позволяет однозначно судить о значимости этого взаимодействия.

Соединение **35** образуется по-видимому вследствие присоединения двух молекул арилгидразина к атомам C^{8a} и C^7 пирролопиазинтриона, атаки группой $C^{8a}NHNH$ карбонильной группы ароматического заместителя, замыкания и последующего раскрытия пиазольного цикла (Схема 2.32).

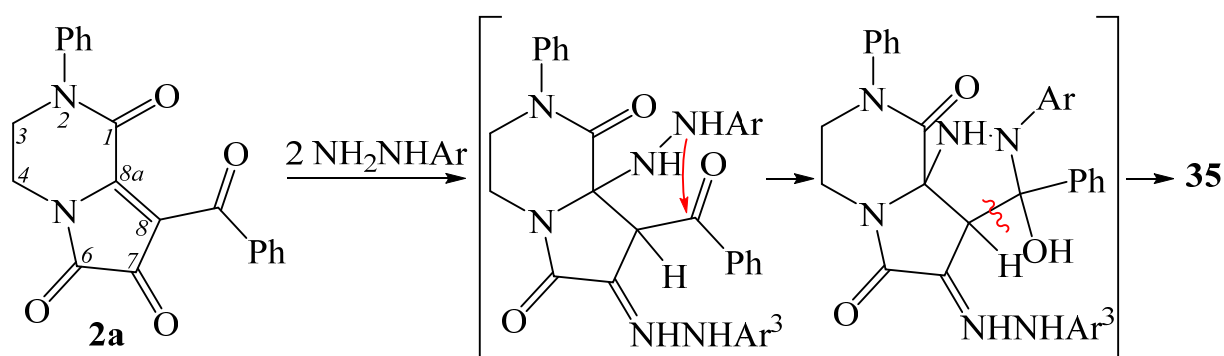


Схема 2.32 – 35: Ar = C₆H₄NO₂-4

Ранее подобная схема взаимодействия наблюдалось только при реакциях пирролобензоксазинтрионов с N,N-дигидроксициклогексан-1,2-диамином [93].

2.9 Взаимодействие с 1,3-индандионом

При кипячении пирролопиазинтриона **2a** с эквимолярным количеством 1,3-индандиона в ацетонитриле в течении 3 ч (контроль ТСХ) образуется спиро[инден-2,8'-[7,13b]метаноиндено[2,1-c]пиазино[1,2-a]азепин] **36** (Схема 2.33), структура которого подтверждена РСА (Рис. 13).

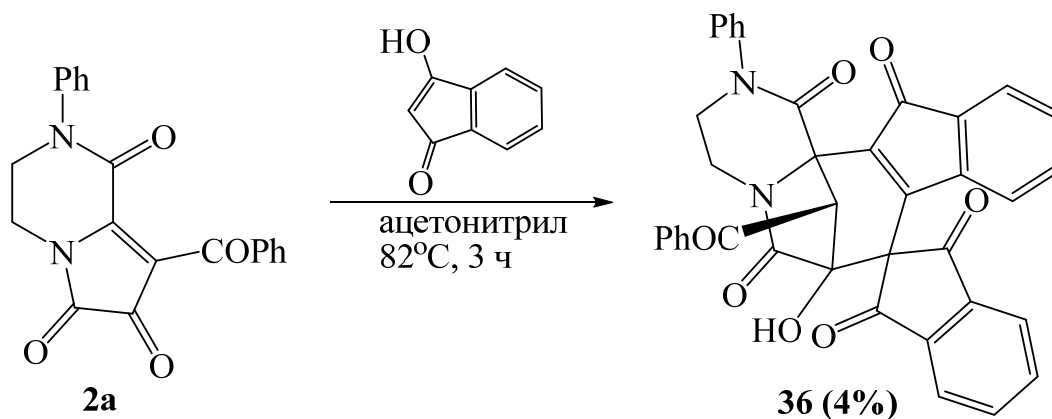


Схема 2.33

Соединение **36** – светло-желтое кристаллическое вещество с температурой плавления 205-206°C, легкорастворимое в ДМСО, труднорастворимое в ацетонитриле, нерастворимое в воде и алканах.

В ИК спектре соединения **36** имеются полосы валентных колебаний спиртовой гидроксильной группы NH при 3278 см⁻¹, лактамной C^{6'}=O и кетонных C¹=O, C³=O, C^{13'}=O карбонильных групп при 1710 см⁻¹, лактамной C^{1'}=O и бензоильной карбонильных групп при 1668 см⁻¹.

В спектре ЯМР ¹H раствора соединения **36** в ДМСО-*d*₆ кроме сигналов протонов двух метиленовых групп и ароматических колец присутствуют синглет протона спиртовой гидроксильной группы OH (при 5.54 м.д.) и синглет протона метиновой группы CH (при 6.10 д м.д.).

Согласно данным РСА, соединение **36** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с ацетонитрилом в соотношении 1:1. Геометрия молекулы **36** в целом определяется наличием конформационно жесткого полициклического каркаса. Пирролидиновый цикл находится в обычной для подобных мостиковых структур конформации *конверт*, циклогексеновый – в конформации *sofa*. Пиперазиновый цикл принимает конформацию *искаженная ванна*. Инденоновый фрагмент плоский в пределах 0.03 Å, пятичленный цикл индандионового фрагмента находится в конформации *конверт*. Спиро-атом C⁵ выходит из плоскости остальных четырех атомов цикла на 0.20 Å. Кристалл состоит из молекул одного

диастереомера с псевдоэкваториальным расположением бензоильного заместителя по отношению к циклогексеновому кольцу. В кристаллической упаковке молекулы связаны в centrosymmetrichные димеры за счет МВС $O^I \cdots H^I \cdots O^5$ [1-x, 1-y, 1-z], $d(O^I \cdots H^I)$ 0.92(3), $d(O^5 \cdots H^I)$ 1.87(3), $d(O^5 \cdots O^I)$ 2.721(2) Å, угол $O^I H^I O^5$ 154(3)°.

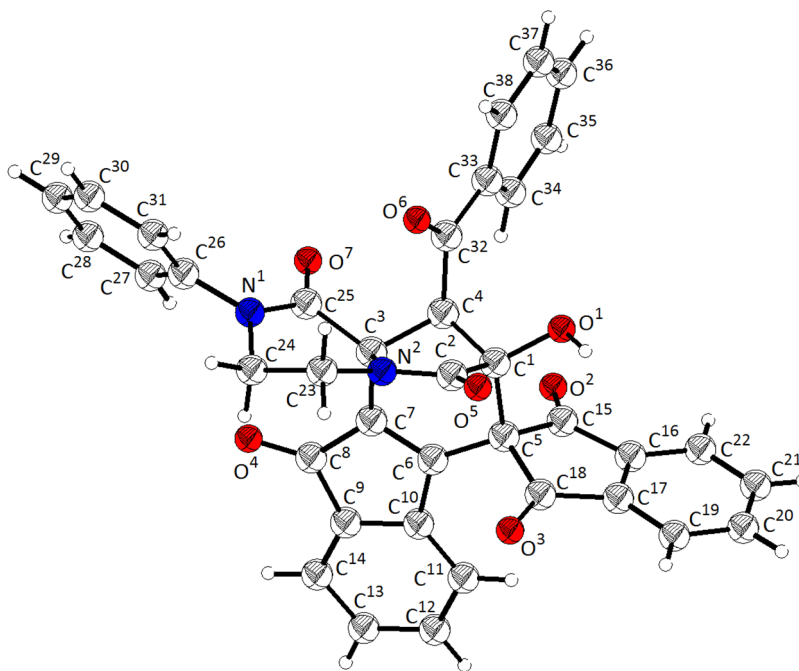


Рис. 13. Молекулярная структура 14'-бензоил-7'-гидрокси-2'-фенил-3',4'-дигидро-13'H-спиро[инден-2,8'-[7,13b]метаноиндено[2,1-с]пиразино[1,2-а]азепин]-1,1',3,6',13'(2'H,7'H)-пентаона **36** по данным РСА.

Использование в данной реакции соотношения реагентов 1:2 (два моля 1,3-индандиона на один моль пирролопиразинтриона) не привело к увеличению выхода соединения **36**, а лишь осложнило выделение последнего.

Согласно литературным данным 1,3-индандион склонен к самоконденсации и образованию биндона **37** (Схема 2.33). По-видимому, в реакции с ППТ участвует не сам 1,3-индандион, а его димер.

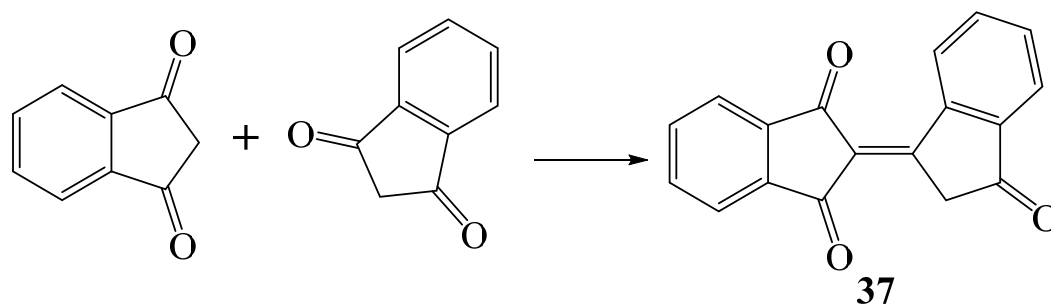


Схема 2.33

При кипячении пирролопиазинтриона **2a** с эквимольным количеством биндона **37** в ацетонитриле в течении 1 ч с выходом 93% образуется спиро[инден-2,8'-[7,13b]метаноиндено[2,1-с]пиазино[1,2-а]азепин] **36** (Схема 2.35).

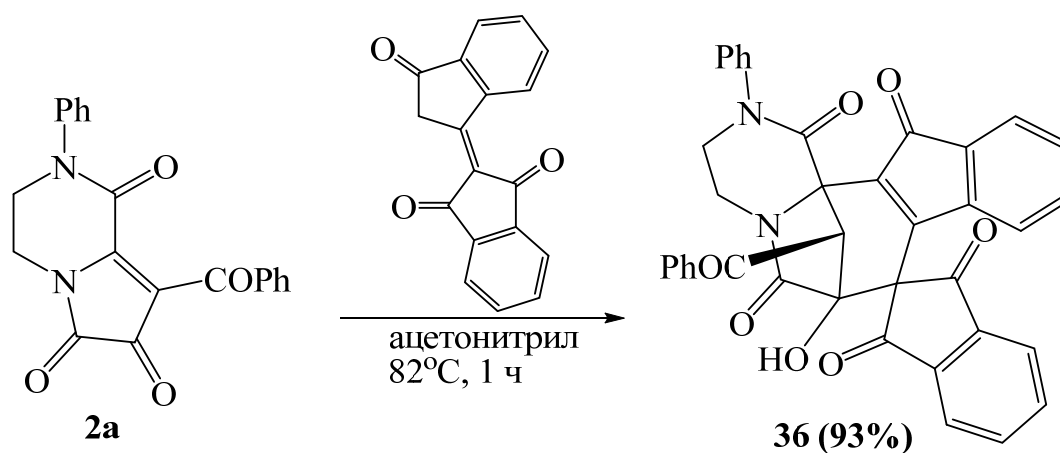


Схема 2.34

Образование соединения **36** происходит, по-видимому, вследствие [3+3] нуклеофильного присоединения биндона **37**, выступающего в роли 1,3-С,С-бинуклеофила, к атомам С⁷ и С^{8a} пирролопиазинтриона **2a** (Схема 2.35).

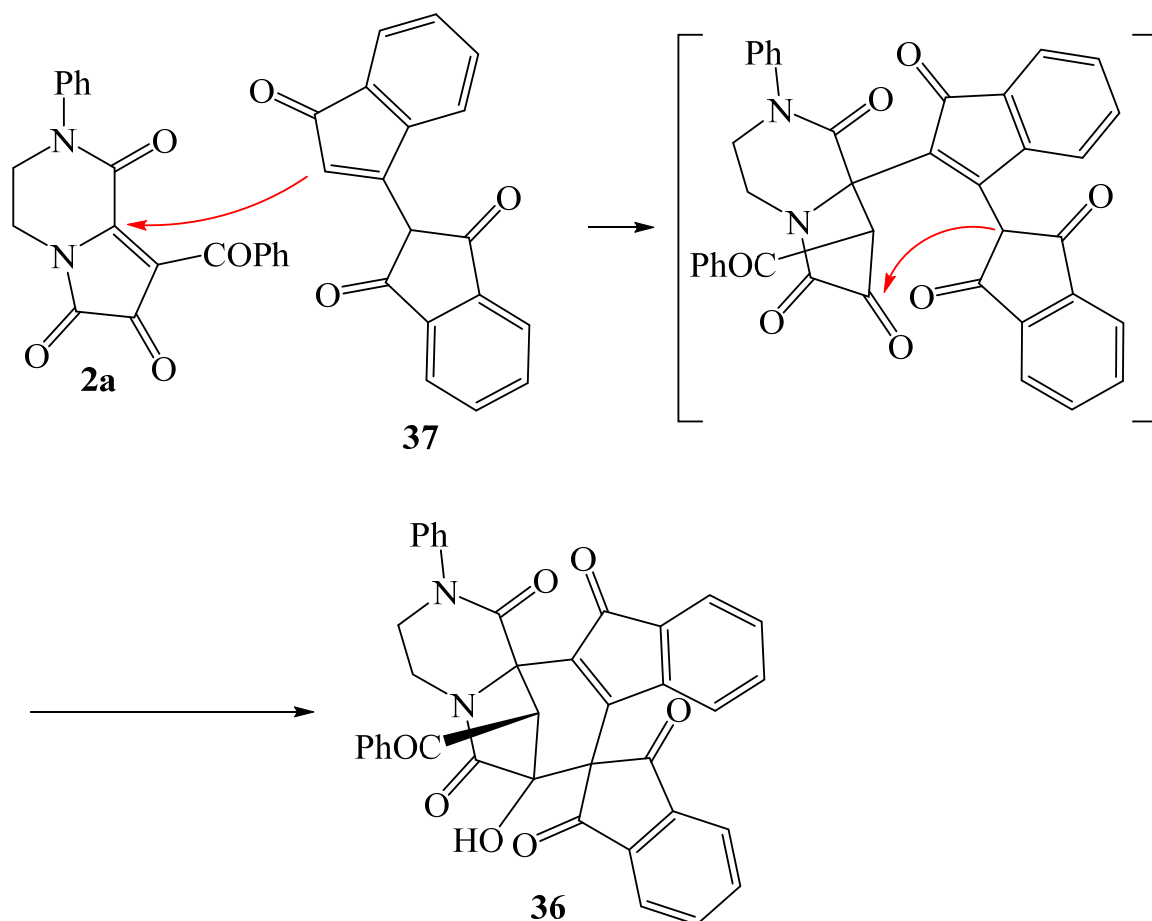


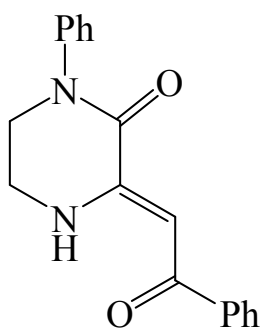
Схема 2.35

Ранее подобная схема взаимодействия наблюдалось только при реакциях пирролохиноксалинтрионов с 3-аминоциклогекс-2-енонами (1,3-C,N-бинуклеофилами) [113], для 1,3-C,C-бинуклеофилов она наблюдается впервые.

Глава 3. Экспериментальная часть

3.1. Методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker AVANCE III HD 400 (400 или 100 МГц, соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$ и CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС, ГМДС (^1H) и остаточный сигнал $\text{DMSO-}d_6$ (^{13}C). ИК спектры синтезированных соединений записывали на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum Two в виде пасты в вазелиновом масле. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ (пластины Silufol, Sorbfil и Merck, элюенты – бензол–этилацетат, 5:1, этилацетат, ацетонитрил, проявитель – пары иода), оптимизация условий реакций проведена методом ультра-ВЭЖХ-МС (на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class, колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижная фаза – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.3–0.6 мл/мин, УФ-детектор ACQUITY UPLC PDA el Detector). Рентгеноструктурный анализ соединений проведён на монокристаллических дифрактометрах Xcalibur S, Xcalibur E, Xcalibur Ruby.

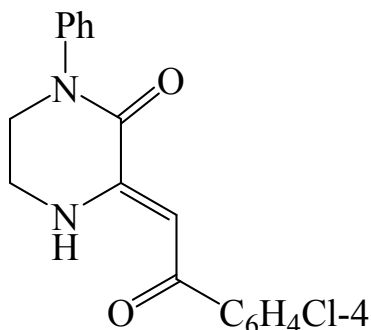


(Z)-3-(2-Оксо-2-фенилэтилиден)-1-фенилпиперазин-2-он (1a).

К 15.0 г (72.7 ммоль) метилового эфира 2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-еновой кислоты в смеси 100 мл толуола и 40 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли 9.5 мл (72.7 ммоль) N-фенилэтилендиамина и кипятили 1 ч (контроль методом ТСХ), упаривали до объема 40 мл, осадок отфильтровывали. Выход 92%, т.пл. 154–156°C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3214 ш (NH в ВВС), 1671 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1607 ш (COPh). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 3.70 м (2H, C^5H_2), 3.97 м (2H, C^6H_2), 6.60 с (1H, $\text{C}^3=\text{CH}$), 7.31 м (1H_{аром.}), 7.42–7.56 гр.с (7H_{аром.}), 7.89

д (2H, H^o C₆H₅, J 6.8 Гц), 10.86 с (1H, NH). Найдено, %: С 73.83; Н 5.38; N 9.65. C₁₈H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: С 73.95; Н 5.52; N 9.58.

Соединения **1б-е** синтезировали аналогично.



(Z)-3-[2-Оксо-2-(4-хлорфенил)этилиден]-1-

фенилпиперазин-2-он (1б). Выход 80%, т.пл. 201–202°C

(толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3213 ш (NH в ВВС), 1668

(C²=O), 1603 ш (COC₆H₄). Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂CO], δ ,

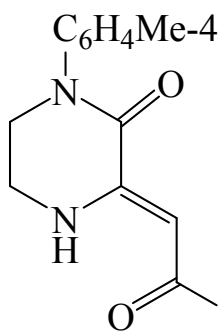
м.д.: 3.67 м (2H, C⁵H₂), 3.97 м (2H, C⁶H₂), 6.57 с (1H,

C³=CH), 7.31 м (1H_{аром.}), 7.41–7.45 гр.с (4H_{аром.}), 7.54 д (2H,

H^u в COC₆H₄Cl-4, J 8.5 Гц), 7.90 д (2H, H^o в COC₆H₄Cl-4, J 8.5 Гц), 10.88 с (1H, NH).

Найдено, %: С 66.00; Н 4.71; N 8.53. C₁₈H₁₅ClN₂O₂. Вычислено, %: С 66.16; Н 4.63;

N 8.57.



(Z)-3-(2-Оксо-2-фенилэтилиден)-1-п-толилпиперазин-2-

он (1в). Выход 89%, т.пл. 177-178°C (толуола). ИК спектр, ν , см⁻¹:

3150ш (NH в ВВС), 1670 (C²=O), 1605 ш (COPh). Спектр ЯМР

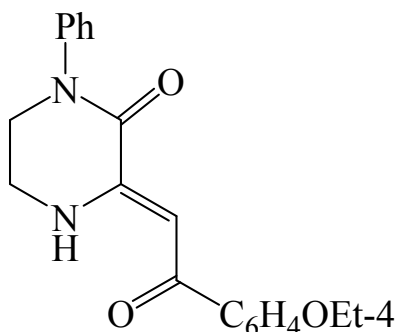
¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.31 с (3H, Me), 3.69 м (2H, C⁵H₂), 3.91 м

(2H, C⁶H₂), 6.63 с (1H, C³=CH), 7.23 д (2H, H^u в C₆H₄Me-4, J 8.4

Гц), 7.31 д (2H, H^o в C₆H₄Me-4, J 8.4 Гц), 7.50 м (3H_{аром.}), 7.90 д (2H, H^o в C₆H₅, J

7.0 Гц), 10.88 с (1H, NH). Найдено, %: С 74.35; Н 5.95; N 9.20. C₁₉H₁₈N₂O₂.

Вычислено, %: С 74.49; Н 5.92; N 9.14.



(Z)-3-[2-Оксо-2-(4-этоксифенил)этилиден]-1-

фенилпиперазин-2-он (1г). Выход 87%, т.пл. 148-149°C

(толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3190 ш (NH в ВВС), 1669

(C²=O), 1614 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ ,

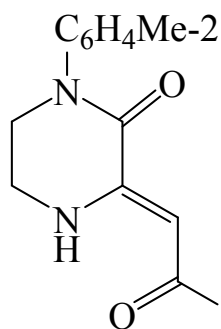
м.д.: 1.34 т (3H, OCH₂CH₃, J 6.9 Гц), 3.67 м (2H, C⁵H₂),

3.97 м (2H, C⁶H₂), 4.08 к (2H, OCH₂CH₃, J 6.9 Гц), 6.59 с

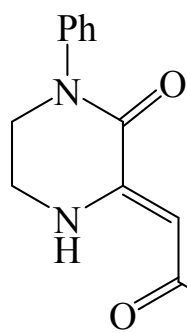
(1H, C³=CH), 6.99 д (2H, H^u в COC₆H₄OEt, J 8.7 Гц), 7.3 м (1H_{аром.}), 7.40-7.46 гр.с

(4H_{аром.}), 7.86 д (2H, H^o в COC₆H₄OEt, J 8.7 Гц), 10.75 с (1H, NH). Найдено, %: С

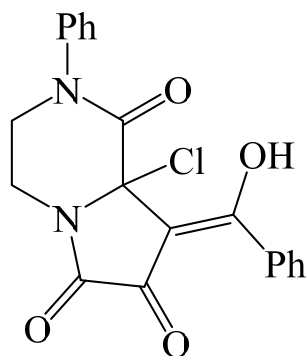
71.61, Н 5.86; N 8.17. C₂₀H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: С 71.41; Н 5.99; N 8.33.



(Z)-3-(2-Оксо-2-фенилэтилиден)-1-о-толилпиперазин-2-он (1д). Выход 70%, т.пл. 159-160°C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3150 ш (NH в ВВС), 1673 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1612 ш (COPh). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.20 с (3H, Me), 3.68 м (1H, C^6H^a), 3.72 м (2H, C^5H_2), 3.96 м (1H, C^6H^e), 6.58 с (1H, $\text{C}^3=\text{CH}$), 7.28-7.34 гр.с. (4H_{аром.}), 7.47-7.55 гр.с. (3H_{аром.}), 7.88 д (2H, H^o в COPh, J 8.2 Гц), 10.83 с (1H, NH). Найдено, %: C 74.64; H 5.76; N 9.23. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ Вычислено, %: C 74.49; H 5.92; N 9.14.



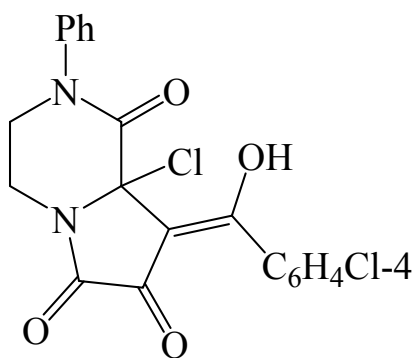
(Z)-3-[2-(4-Метилфенил)-2-оксоэтилиден]-1-фенилпиперазин-2-он (1е). Выход 89%, т.пл. 143-144°C (изопропанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3180 ш (NH в ВВС), 1668 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1594 ш (COC₆H₄). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.36 с (3H, Me), 3.68 м (2H, C^5H_2), 3.96 м (2H, C^6H_2), 6.58 с (1H, $\text{C}^3=\text{CH}$), 7.27-7.33 гр.с (3H_{аром.}), 7.41-7.47 гр.с (4H_{аром.}), 7.78 д (2H, H^o в COC₆H₄Me-4, J 8.2 Гц), 10.78 с (1H, NH). Найдено, %: C 74.61; H 5.74; N 9.24. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ Вычислено, %: C 74.49; H 5.92; N 9.14.



(Z)-8-[Гидрокси(фенил)метилен]-2-фенил-8-хлортетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7(2H)-трион (4а). К раствору 0.50 г (1.71 ммоль) соединения **1а** в 25 мл безводного толуола добавляли 0.22 мл (2.57 ммоль) оксалилхлорида, выдерживали 8 ч при температуре 20°C, осадок отфильтровывали, сушили в вакууме. Выход 94%, т.пл. 147-149°C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3059ш (OH), 1744 ($\text{C}^6=\text{O}$), 1697 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1604 ($\text{C}^1=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 4.08 м (2H, C^4H_2), 4.17 м (2H, C^3H_2), 7.19-7.64 гр.с (8H_{аром.}), 7.87 д (2H, H^o в C(OH)Ph, J 7.2 Гц). Найдено, %: C 62.87; H 3.89; N 7.14 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$ Вычислено, %: C 62.75; H 3.95; N 7.32.

Рентгеноструктурный анализ соединения 4а выполнен с помощью монокристалльного дифрактометра Xcalibur S ($T = 295(2)$ K, MoK α -излучение, ω -сканирование с шагом 1°). Поправка на поглощение не вводилась. Кристаллы

моноклинной сингонии: $a = 15.5089(13) \text{ \AA}$, $b = 9.4169(7) \text{ \AA}$, $c = 16.3759(15) \text{ \AA}$, $\beta = 92.376(7)^\circ$, $V = 2389.6(3) \text{ \AA}^3$, пространственная группа $P2_1/n$, $Z = 4$. Структура расшифрована прямым методом с использованием программы SHELXS-97 [120] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL-97 [120]. Часть атомов водорода уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных водородных атомов использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0510$, $wR_2 = 0.1180$ [для 2257 отражений с $I > 2\sigma(I)$]; $R_1 = 0.1310$, $wR_2 = 0.1272$ (для всех 5621 независимых отражений), $S = 1.002$.



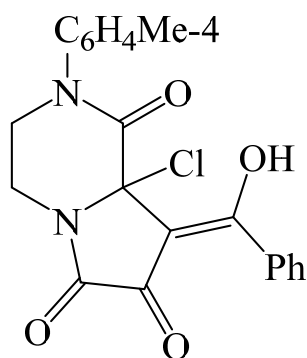
(Z)-8-[Гидрокси(4-хлорфенил)метил]-2-фенил-8-хлортетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7(2*H*)-трион (46). К 0.50 г (1.53 ммоль) соединения **16** в 25 мл безводного толуола добавляли 0.20 мл (2.30 ммоль) оксалилхлорида, перемешивали до полного растворения соединения **16**, выдерживали 8 ч при

температуре 5°C , осадок отфильтровывали, сушили в вакууме. Выход 84%, т.пл. $153\text{--}155^\circ\text{C}$ (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3058ш (ОН), 1752 ($\text{C}^6=\text{O}$), 1699 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1588 ($\text{C}^1=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 3.90 м (2H, C^4H_2), 4.11 м (2H, C^3H_2), 7.14–7.75 гр.с (7 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.03 д (2H, H° в $\text{C}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$, J 8.5 Гц). Найдено, %: C 57.59; H 3.25; N 6.54 $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ Вычислено, %: C 57.57; H 3.38; N 6.71.

Рентгеноструктурный анализ соединения 46 выполнен с помощью монокристалльного дифрактометра Xcalibur Ruby ($T = 295(2) \text{ K}$, $\text{MoK}\alpha$ -излучение, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [121]. Кристаллы моноклинной сингонии: $a = 9.106(2) \text{ \AA}$, $b = 16.073(4) \text{ \AA}$, $c = 17.203(4) \text{ \AA}$, $\beta = 92.76(2)^\circ$, $V = 2514.9(10) \text{ \AA}^3$, пространственная группа $P2_1/n$, $Z = 4$. Структура расшифрована с помощью программы Superflip [122] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с

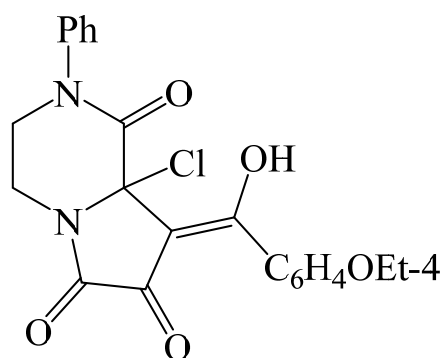
использованием программ SHELXL-2014 [123] и OLEX2 [124]. Атом водорода группы OH уточнен независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных водородных атомов использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0614$, $wR_2 = 0.1403$ [для 2781 отражений с $I > 2\sigma(I)$]; $R_1 = 0.1473$, $wR_2 = 0.1905$ (для всех 6058 независимых отражений), $S = 1.021$.

Полный набор кристаллографических данных депонирован в Кембриджской базе структурных данных под номером CCDC 1536814 и может быть запрошен по адресу www.ccdc.cam.ac.uk.



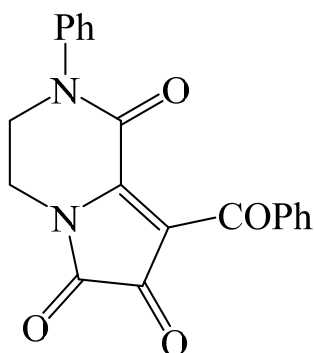
(Z)-8-[Гидрокси(фенил)метилден]-2-(4-толил)-8а-хлортетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7(2H)-трион (4в). К раствору 1.00 г (3.26 ммоль) соединения **1в** в 25 мл безводного толуола добавляли 0.41 мл (4.90 ммоль) оксалилхлорида, перемешивали до полного растворения соединения **1в**, выдерживали 4 ч при температуре 5°C, осадок отфильтровывали, сушили в вакууме. Выход 81%, т.пл. 119-120°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3185ш (OH), 1716 ($\text{C}^6=\text{O}$), 1694 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1586 ($\text{C}^1=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.37 с (3H, CH_3), 3.85 м (2H, C^4H_2), 4.11 м (2H, C^3H_2), 7.12-7.56 гр.с (7H_{аром.}), 7.76 д (2H, H° в $\text{C}(\text{OH})\text{Ph}$, J 7.9 Гц). Найдено, %: С 63.76; Н 4.28; N 6.99 $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$ Вычислено, %: С 63.56; Н 4.32; N 7.06

Соединение **4г** синтезировали аналогично.



(Z)-8-[Гидрокси(4-этоксифенил)метилден]-2-фенил-8а-хлортетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7(2H)-трион (4г). Выход 72%, т.пл. 122-124°C (бензол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3173ш (OH), 1740 ($\text{C}^6=\text{O}$), 1698 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1602 ($\text{C}^1=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.40 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 3.94 м (2H, C^4H_2), 4.06 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 4.08 м (2H, C^3H_2), 6.87 д (2H, H^m в $\text{COC}_6\text{H}_4\text{OEt}$, J 8.9 Гц), 7.22-7.42 гр.с (5H_{аром.}), 7.80 д (2H, H° в $\text{COC}_6\text{H}_4\text{OEt}$, J 8.9

Гц). Найдено, %: С 62.11; Н 4.52; N 6.36. $C_{22}H_{19}ClN_2O_5$ Вычислено, %: С 61.90; Н 4.49; N 6.56.



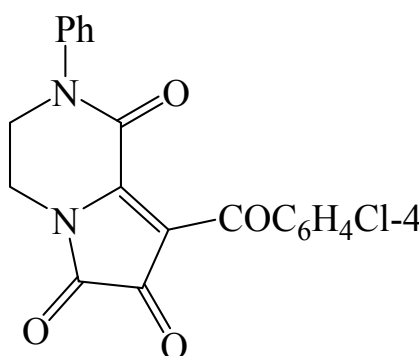
8-Бензоил-2-фенил-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7(2H)-трион (2a). Метод А. 5.0 г (13.1 ммоль) соединения **4a** в 170 мл безводного толуола кипятили 2 ч (до прекращения выделения HCl), растворитель отгоняли в вакууме на роторном испарителе. Выход 98%, т.пл. 150-151°C (толуол). Раствор 6.0 г (15.7 ммоль) **Метод Б.** К раствору 5.0 г

(17.1 ммоль) пиперазинона **1a** в 250 мл абсолютного толуола добавляли 2.2 мл (25.7 ммоль) оксалилхлорида, выдерживали 1 ч, кипятили 2 ч (до прекращения выделения HCl), охлаждали. Растворитель отгоняли в вакууме на роторном испарителе. Выход 90%, т.пл. 150–151°C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1755 ($C^6=O$), 1731 ($C^7=O$), 1663 ($C^1=O$), 1650 (COPh). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 4.02 д.д (2H, C^4H_2 , J 6.8, 4.2 Гц), 4.13 д.д (2H, C^3H_2 , J 6.8, 4.2 Гц), 7.24–7.50 гр.с (7 $H_{аром.}$), 7.57 т (1 $H_{аром.}$), 7.87 д (2H, H^o в COPh, J 7.3 Гц). Найдено, %: С 69.42; Н 4.09; N 8.03. $C_{20}H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: С 69.36; Н 4.07; N 8.09.

Рентгеноструктурное исследование. Параметры ячейки и набор экспериментальных отражений образца соединения **2a** измерены на автоматическом 4-кружном дифрактометре с CCD-детектором Xcalibur S (OXFORD DIFFRACTION) методом ω -2 θ -сканирования на монохроматизированном MoK_{α} -излучении при $T=295(2)$ К. Структура определена прямым статистическим методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Часть атомов водорода помещена в геометрически рассчитанные положения и включена в уточнение в модели *наездника* с тепловыми параметрами, зависимыми от родительских атомов, часть решена и уточнена независимо в изотропном приближении. Все расчеты проведены по комплексу программ SHELX 97 [120]. Для анализа соединения **2a** брутто-формулой $C_{20}H_{14}N_2O_4$ использован бесцветный кристалл размером 0.25 x 0.17 x 0.09 мм. Кристалл триклинный, пр. гр. P-1, $a = 5.9760(6)$ Å, $b = 11.8515(11)$ Å, $c = 13.5823(8)$ Å, $\alpha = 100.406(7)^\circ$, $\beta =$

$90.771(7)^\circ$, $\gamma = 95.331(8)^\circ$, $V = 941.60(14) \text{ \AA}^3$, $d_{\text{выч.}} 1.222 \text{ г/см}^3$, $Z = 2$. В интервале углов $3.05 < \theta < 28.28^\circ$ измерено 4618 независимых отражений, 1875 с $I > 2\sigma(I)$. Завершённость эксперимента для угла $\theta = 28.28^\circ$ 99.3 %. Поправки на поглощение не вводили ($\mu 0.087 \text{ мм}^{-1}$). Окончательные результаты уточнения: $R_1 = 0.0451$, $wR_2 = 0.1205$ для отражений с $I > 2\sigma(I)$, $R_1 = 0.0968$, $wR_2 = 0.1260$ (для всех отражений), $S = 1.001$. Максимальный и минимальный пики остаточной электронной плотности 0.156 и -0.182 \AA^{-3} .

Соединения **2б-г** синтезировали аналогично.

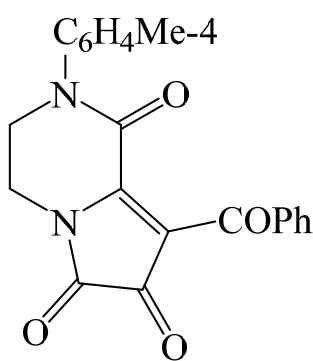


2-Фенил-8-(4-хлорбензоил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7(2H)-трион (2б).

Метод А. Выход 98%, т.пл. 201–202°C (толуол).

Метод Б. Выход 77%, т.пл. 195–198°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1755 ($\text{C}^6=\text{O}$), 1721 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1691 ($\text{C}^1=\text{O}$), 1665 (COC_6H_4). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 3.83

м (2H, C^4H_2), 4.04 м (2H, C^3H_2), 7.20–7.39 м (5H, Ph), 7.50 д (2H, H^u в $\text{COC}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$, J 8.5 Гц), 7.96 д (2H, H^o в $\text{COC}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$, J 8.5 Гц). Найдено, %: С 63.24; Н 3.30; N 7.34. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 63.09; Н 3.44; N 7.36.

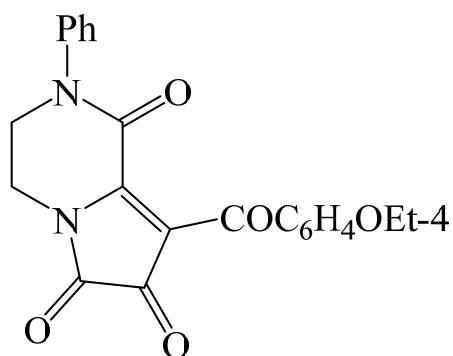


8-Бензоил-2-(4-толил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7(2H)-трион (2в).

Метод А. Выход 97%, т.пл. 148–149°C (толуол). **Метод Б.** Выход 70%, т.пл. 147–148°C (толуол).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 1755 ($\text{C}^6=\text{O}$), 1726 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1672 ($\text{C}^1=\text{O}$), 1660 (COPh). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.30 с (3H, Me), 3.75–4.05 гр.с (4H, CH_2CH_2), 7.07–7.87 гр.с (9H_{аром.}).

Найдено, %: С 70.09; Н 4.42; N 7.74. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 69.99; Н 4.48; N 7.77.

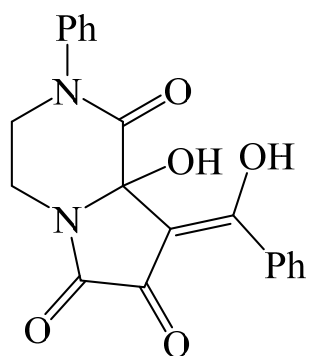


2-Фенил-8-(4-этоксibenзоил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пирозин-1,6,7(2H)-трион (2г).

Метод А. Выход 97%, т.пл. 144–145°C (толуол).

Метод Б. Выход 72%, т.пл. 141–144°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1754 ($\text{C}^6=\text{O}$), 1726 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1670 ($\text{C}^1=\text{O}$), 1660 (COPh). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ ,

м.д.: 1.34 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 3.88 м (2H, C^4H_2), 4.09 м (2H, C^3H_2), 4.12 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 6.99 д (2H, H^m в $\text{COC}_6\text{H}_4\text{OEt}$, J 8.9 Гц), 7.27–7.44 гр.с (5 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.95 д (2H, H^o в $\text{COC}_6\text{H}_4\text{OEt}$, J 8.9 Гц). Найдено, %: С 67.92; Н 4.58; N 7.01. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67.69; Н 4.65; N 7.18.

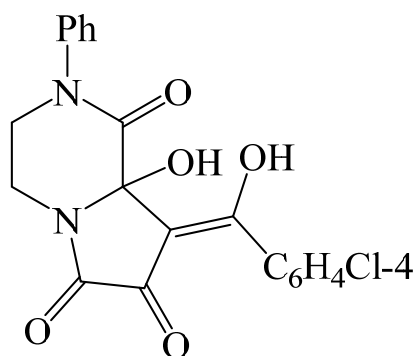


(E)-8a-Гидрокси-8-[гидрокси(фенил)метилен]-2-фенилтетрагидропирроло[1,2-а]пирозин-1,6,7(2H)-трион (5а).

Стакан с раствором 0.50 г (1.40 ммоль) пирролопирозинтриона **2а** в 20 мл толуола и стакан с 50 мл нагретой до кипения воды помещали в вакуумный эксикатор, воздух из эксикатора откачивали, выдерживали 12 ч. Выход

95%, т.пл. 147–149°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3290 (C^{8a}OH), 3078 ш ($\text{C}^8=\text{COH}$), 1723 ($\text{C}^6=\text{O}$), 1698 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1603 ш ($\text{C}^1=\text{O}$ в ВВС). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 3.90 д.д (2H, C^4H_2 , J 6.5, 4.6 Гц), 4.11 д.д (2H, C^3H_2 , J 6.5, 4.6 Гц), 7.29 т (1 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.33 д.д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.35 с (1H, C^{8a}OH), 7.39–7.43 м (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.50 т (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.63 т (1 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.00 д (2H, H^o в COPh , J 8.2 Гц). Найдено, %: С 65.80; Н 4.38; N 7.80. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 65.93; Н 4.43; N 7.69.

Соединения **5б,в** синтезировали аналогично.

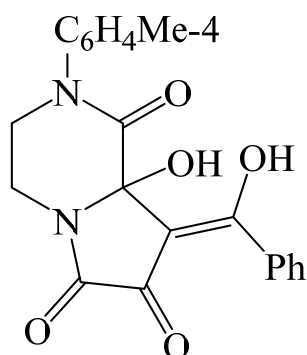


(E)-8a-Гидрокси-8-[гидрокси(4-хлорфенил)метилен]-2-фенилтетрагидропирроло[1,2-а]пирозин-1,6,7(2H)-трион (5б).

Выход 88%, т.пл. 153–155°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3185 (C^{8a}OH), 3064 ш

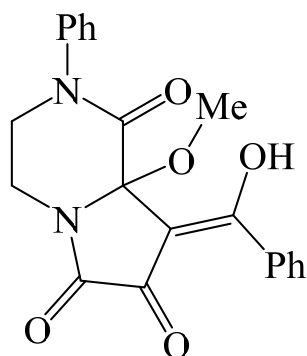
($\text{C}^8=\text{COH}$), 1693 ($\text{C}^6=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1597 ш ($\text{C}^1=\text{O}$ в ВВС). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 4.00 д.д (2H, C^4H_2 , J 6.5,

4.2 Гц), 4.10 д.д (2H, C³H₂, *J* 6.5, 4.2 Гц), 7.24–7.41 м (5H, Ph), 7.38 с (1H, C^{8a}OH), 7.39 д (2H, H^m в C₆H₄Cl-4, *J* 8.4 Гц), 7.77 д (2H, H^o в C₆H₄Cl-4, *J* 8.4 Гц). Найдено, %: C 60.39; H 3.66; N 6.89. C₂₀H₁₅ClN₂O₅. Вычислено, %: C 60.24; H 3.79; N 7.02.



(E)-8a-Гидрокси-8-[гидрокси(фенил)метилен]-2-(4-толил)тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7 (2H)-трион (5в). Выход 93%, т.пл. 149–151°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3450–3050 (2OH), 1720 (C⁶=O), 1698 (C⁷=O), 1585 ш (C¹=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.33 с (3H, Me), 4.02 д.д (2H, C⁴H₂, *J* 3.8, 6.6 Гц), 4.10 д.д (2H, C³H₂, *J* 3.8, 6.6 Гц),

7.13–7.24 гр.с (4H_{аром.}), 7.31 с (1H, C^{8a}OH), 7.44 т (2H_{аром.}), 7.57 т (1H_{аром.}), 7.86 д [2H, H^o в C(OH)Ph, *J* 8.3 Гц]. Масс-спектр: *m/z* 379.11 [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 66.72; H 4.68; N 7.31. C₂₁H₁₈N₂O₅. Вычислено, %: C 66.66; H 4.80; N 7.40. *M* 379.13.



(E)-8-(Гидрокси(фенил)метилен)-8a-метокси-2-фенилтетрагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2H)-трион (6а). К 20 мл абс. метанола добавили 1 г (2.9 ммоль) пирролопиразинтриона **2а**, кипятили 5-10 мин (до исчезновения ярко-красной окраски исходного соединения), осадок отфильтровывали. Выход 76%, т.пл. 151-153°C (разл., метанол).

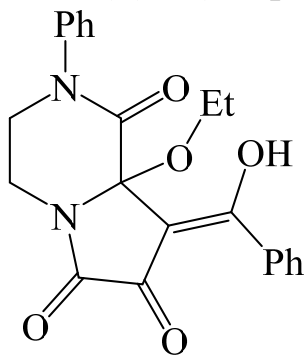
ИК спектр, ν , см⁻¹: 3050 ш (OH), 1717(C⁶=O, C⁷=O), 1612(C¹=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 3.17 с (3H, OMe), 3.89 д.д (2H, C⁴H₂, *J* 6.7, 4.3 Гц), 4.10 д.д (2H, C³H₂, *J* 6.5, 4.5 Гц), 7.26-7.65 гр.с (8H_{аром.}), 7.64 т (1H_{аром.}, *J* 7.4 Гц), 8.0 д (2H, H^o в C(OH)Ph, *J* 8.4 Гц), 11.77 уш.с (1H, OH). Найдено, %: C 66.68; H 4.87; N 7.15. C₂₁H₁₈N₂O₅ Вычислено, %: C 66.66; H 4.80; N 7.40.

Рентгеноструктурное исследование. Параметры ячейки и набор экспериментальных отражений образца соединения **6а** измерены на автоматическом 4-кружном дифрактометре с CCD-детектором Xcalibur S (OXFORD DIFFRACTION) методом ω -2 θ -сканирования на монохроматизированном MoK α -излучении при T = 295(2) К. Структура определена прямым статистическим методом и уточнена полноматричным методом

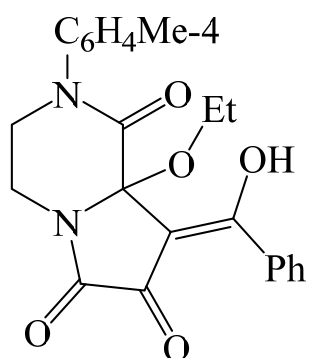
наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Часть атомов водорода помещена в геометрически рассчитанные положения и включена в уточнение в модели *наездника* с тепловыми параметрами, зависимиыми от родительских атомов, часть решена и уточнена независимо в изотропном приближении. Все расчеты проведены по комплексу программ SHELX 97 [120]. Для анализа соединения **6a** брутто-формулой $C_{21}H_{18}N_2O_5$ использован бесцветный кристалл размером 0.25 x 0.18 x 0.09 мм. Кристалл моноклинный, пр.гр $P2_1/n$, $a = 12.3906(16)$ Å, $b = 6.8896(10)$ Å, $c = 21.429(3)$ Å, $\beta = 96.871(11)^\circ$, $V = 1816.2(4)$ Å³, $d_{\text{выч.}} 1.384$ г/см³, $Z = 4$. В интервале углов $3.11 < \theta < 28.28^\circ$ измерено 13382 отражений, из них 4491 независимых ($R_{\text{int}} = 0.0386$), 1846 с $I > 2\sigma(I)$. Завершённость эксперимента для угла $\theta = 28.28^\circ$ 99.8 %. Поправки на поглощение не вводили ($\mu 0.100$ мм⁻¹). Окончательные результаты уточнения: $R_1 = 0.0364$, $wR_2 = 0.0610$ для отражений с $I > 2\sigma(I)$, $R_1 = 0.0957$, $wR_2 = 0.0638$ (для всех отражений), $S = 1.000$. Максимальный и минимальный пики остаточной электронной плотности 0.193 и -0.199 еА⁻³.

Соединения **6б-г** синтезировали аналогично.

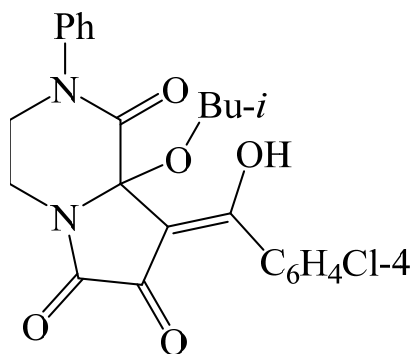
(E)-8-(Гидрокси(фенил)метил)-2-фенил-8a-этокситетрагидро-



пирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7(2H)-трион (6б). Выход 81%, т.пл. 147-149°C (разл., этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3040 ш (ОН), 1719 ($C^6=O, C^7=O$), 1613 ($C^1=O$). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.06 т (3H, OCH₂CH₃, J 7.0 Гц), 3.44 к (2H, OCH₂CH₃, J 7.0 Гц), 3.89 д.д (2H, C⁴H₂, J 6.5, 4.6 Гц), 4.10 д.д (2H, C³H₂, J 6.7, 4.3 Гц), 7.28-7.63 гр.с (8H_{аром.}), 8.0 д.д (2H, H^о в C(OH)Ph, J 8.2, 1.1 Гц), 11.71 уш.с (1H, OH). Найдено, %: C 67.31; H 5.06; N 7.38. C₂₂H₂₀N₂O₅ Вычислено, %: C 67.34; H 5.14; N 7.14.



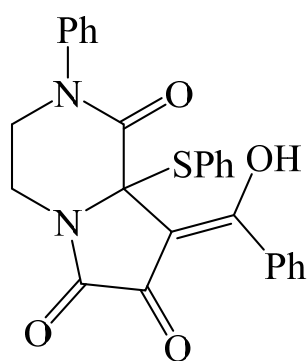
(E)-8-(Гидрокси(фенил)метилден)-2-(п-толил)-8а-этокситетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7(2H)-трион (6в). Выход 77%, т.пл. 151-153°C (разл., этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3185 ш (ОН), 1737 ($\text{C}^6=\text{O}$), 1695 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1596 ($\text{C}^1=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.07 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 2.29 с (3H, Me), 3.46 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 3.89 д.д (2H, C^4H_2 , J 6.7, 4.3 Гц), 4.08 д.д (2H, C^3H_2 , J 6.6, 4.5 Гц), 7.15-7.64 гр.с (7 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.0 д.д (2H, H° в $\text{C}(\text{OH})\text{Ph}$, J 8.3, 1.2 Гц), 11.69 уш.с (1H, OH). Найдено, %: C 68.02; H 5.40; N 7.01. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ Вычислено, %: C 67.97; H 5.46; N 6.89.



(E)-8-(Гидрокси(4-хлорфенил)метилден)-8а-изобутоксид-2-фенилтетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7(2H)-трион (6г). Выход 91%, т.пл. 134-135°C (разл., изобутанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3068 ш (ОН), 1731 ($\text{C}^6=\text{O}$), 1704 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1603 ($\text{C}^1=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.82 с (3H, Me), 0.84 с (3H, Me), 1.61 м (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.16 д (2H, OCH_2), 3.90 м (2H, C^4H_2), 4.10 м (2H, C^3H_2), 7.30 т (1H, H^n в NPh , J 7.3 Гц), 7.32-7.45 гр.с (4 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.56 д (2H, H^m в $\text{C}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_4$, J 8.7 Гц), 8.01 д (2H, H° в $\text{C}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_4$, J 8.7 Гц), 11.70 с (1H, OH). Найдено, %: C 63.56; H 5.05; N 6.28. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5$ Вычислено, %: C 63.37; H 5.10; N 6.16.

Рентгеноструктурное исследование. Параметры ячейки и набор экспериментальных отражений образца соединения **6г** измерены на автоматическом дифрактометре с CCD-детектором и Xcalibur Ruby методом ω -2 θ -сканирования на монохроматизированном MoK_α -излучении при 295(2) К. Структура определена прямым статистическим методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Часть атомов водорода помещена в геометрически рассчитанные положения и включена в уточнение в модели «наездника» с тепловыми параметрами, зависящими от родительских атомов, часть

решена и уточнена независимо в изотропном приближении. Все расчеты проведены по комплексу программ SHELX 97 [120]. Для анализа соединения **6г** брутто-формулой $C_{24}H_{23}ClN_2O_5$ использован желтый кристалл размером 0.51 x 0.22 x 0.05 мм. Кристалл моноклинный, пр.гр $P2_1/c$, a 12.483(8), b 13.168(4), c 13.872(4) Å, β 99.47(4)°, V 2249.2(17) Å³, $d_{\text{выч.}}$ 1.343 г/см³, μ 0.208 мм⁻¹, Z 4. В интервале углов $2.86 < \theta < 29.38^\circ$ измерено 11604 отражений, из них 5317 независимых (R_{int} 0.0367), 2785 с $I > 2\sigma(I)$. Завершённость эксперимента для угла $\theta < 26.00^\circ$ 99.9 %. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [121]. Окончательные результаты уточнения: R_1 0.0590, wR_2 0.1359 для отражений с $I > 2\sigma(I)$, R_1 0.1202, wR_2 0.1671 (для всех отражений), S 1.016. Максимальный и минимальный пики остаточной электронной плотности 0.169 и $-0.288 \text{ e} \text{ \AA}^{-3}$.



(Z)-8-(гидрокси(фенил)метилен)-2-фенил-8а-(фенилтио)тетрагидропирроло[1,2-а]пирозин-1,6,7(2H)-

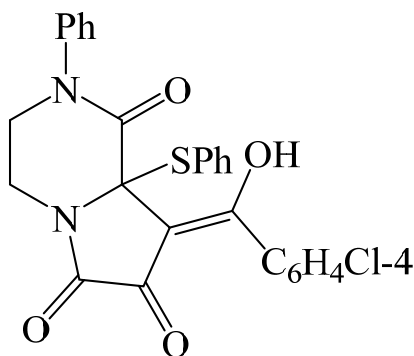
трион (7a). К раствору 0,30 г (7,65 ммоль) соединения **2a** в 10мл абсолютного диоксана добавляли 0,08 мл (7,65 ммоль) фенилмеркаптана, дожидались образования осадка, отфильтровывали. Выход 82%, т.пл 181-182°C (1,4-диоксан).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3175 ш (ОН), 1722 (C⁶=O), 1695 (C⁷=O), 1600 (C¹=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.73-4.13 гр.с (4Н, CH₂CH₂), 7.22-7.88 гр.с. (15Н_{аром.}), 11.11 с (1Н, ОН). Найдено, %: С 68.49; Н 4.54; N 5.90. C₂₆H₂₀N₂O₄S Вычислено, %: С 68.41; Н 4.42; N 6.14.

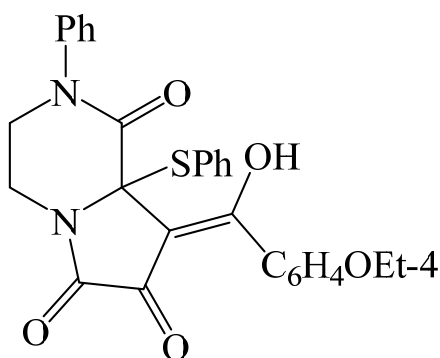
Рентгеноструктурный анализ соединения 7a выполнен с помощью монокристалльного дифрактометра Xcalibur S (T = 295(2) К, MoK α -излучение, ω -сканирование с шагом 1°). Поправка на поглощение не вводилась. Кристаллы моноклинной сингонии: a = 16.0921(15) Å, b = 10.7690(6) Å, c = 16.2893(3) Å, β = 110.77 °, V = 2639.3(3) Å³, пространственная группа $P2_1/n$, Z = 4. Структура расшифрована прямым методом с использованием программы SHELXS-97 [120] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL-97

[120]. Атом водорода группы ОН уточнен независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных водородных атомов использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0415$, $wR_2 = 0.0892$ [для 2332 отражений с $I > 2\sigma(I)$]; $R_1 = 0.1240$, $wR_2 = 0.0949$ (для всех 6400 независимых отражений), $S = 1.002$.

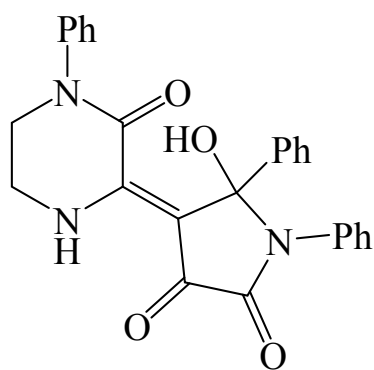
Соединения **7б,в** синтезировали аналогично.



(Z)-8-(Гидрокси(4-хлорфенил)метилен)-2-фенил-8а-(фенилтио)-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7(2H)-трион (7б). Выход 70%, т.пл. 171-173°C (этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3064 ш (ОН), 1725 ($\text{C}^6=\text{O}$), 1709 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1583 ($\text{C}^1=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 3.87 м (2H, C^4H_2), 4.04 м (2H, C^3H_2), 7.10-7.89 гр.с (14H_{аром}), 11.15 с (1H, ОН). Найдено, %: С 63.41; Н 4.09; N 5.60. $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ Вычислено, %: С 63.61; Н 3.90; N 5.71.



(Z)-8-(гидрокси(4-этоксифенил)метилен)-2-фенил-8а-(фенилтио)тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7(2H)-трион (7в). Выход 73%, т.пл. 194-195°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3160 ш (ОН), 1732 ($\text{C}^6=\text{O}$), 1694 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1603 ($\text{C}^1=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.34 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 3.83 м (2H, C^4H_2), 4.05 м (2H, C^3H_2), 4.11 кв (2H, OCH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 6.97 д (2H, H^m в $\text{COC}_6\text{H}_4\text{OEt}-4$, J 8.9 Гц), 7.24-7.68 гр.с. (10H, 2Ph), 7.81 д (2H, H^o в $\text{COC}_6\text{H}_4\text{OEt}-4$, J 8.8 Гц), 10.95 с (1H, ОН). Найдено, %: С 67.08; Н 4.84; N 5.67. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ Вычислено, %: С 67.19; Н 4.83; N 5.60.

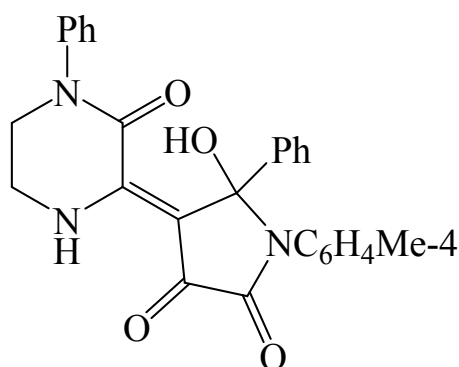


(Z)-5-Гидрокси-4-(3-оксо-4-фенилпиперазин-2-илиден)-1,5-дифенилпирролидин-2,3-дион (10a).

К раствору 0.50 г (1.40 ммоль) пирролопирразинтриона **3a** в 50 мл безводного 1,4-диоксана добавляли 0.13 мл (1.40 ммоль) анилина, кипятили 1 ч (контроль ТСХ), упаривали до объема 15 мл, отфильтровывали. Выход 62%, т.пл 176-

178°C (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3358 (ОН), 3220 (NH), 1718 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1648 ($\text{C}^3=\text{O}$), 1614 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 3.84 м (4H, CH_2CH_2), 6.84 с (1H, ОН), 6.92 м (2H_{аром.}), 7.04 м (2H_{аром.}), 7.14-7.35 гр.с. (11H_{аром.}), 11.42 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 48.4, 89.4, 110.5, 119.8, 125.2, 126.1, 127.1, 127.2, 127.6, 128.1, 128.5, 128.7, 128.8, 135.0, 140.3, 141.8, 148.9, 157.9, 161.0, 181.4. Найдено, %: С 71.28; Н 4.95; N 9.39. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ Вычислено, %: С 71.06; Н 4.82; N 9.56.

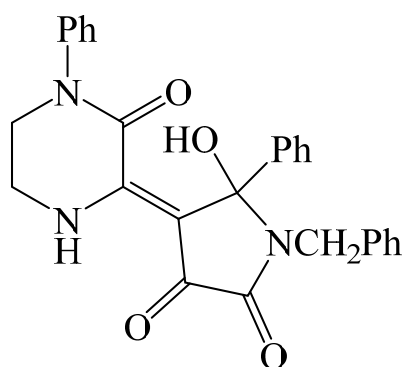
Соединения **10б,в** синтезировали аналогично.



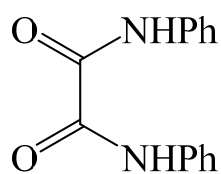
(Z)-5-Гидрокси-4-(3-оксо-4-фенилпиперазин-2-илиден)-1-(4-толил)-5-фенилпирролидин-2,3-дион (10б).

Выход 55%, т.пл 183-184°C (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3348 (ОН), 3170 (NH), 1714 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1647 ($\text{C}^3=\text{O}$), 1596 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 2.22 с (3H, Me), 3.83 м (4H, CH_2CH_2), 6.80 с (1H, ОН), 6.91 м (4H_{аром.}), 7.03 д (2H_{аром.}, J 8.2 Гц), 7.15-7.35 гр.с. (8H_{аром.}), 11.39 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 20.4, 48.5, 89.3, 110.6, 125.2, 126.1, 127.0, 127.1, 127.2, 127.5, 128.6, 128.8, 132.3, 136.4, 140.3, 141.8, 148.8, 157.9, 161.1, 181.6. Найдено, %: С 69.10; Н 4.77; N 9.02.

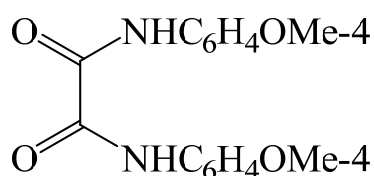
$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 69.07; Н 4.94; N 8.95.



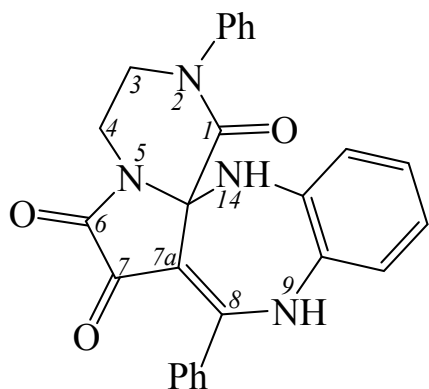
(Z)-1-бензил-5-гидрокси-4-(3-оксо-4-фенилпиперазин-2-илиден)-1,5-дифенилпирролидин-2,3-дион (10в). Выход 73%, т.пл 218-219°C (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3370 (ОН), 3207 (NH), 1709 ($\text{C}=\text{O}$), 1634 ($\text{C}^3=\text{O}$), 1576 ($\text{C}^3=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 3.80 м (4H, CH_2CH_2), 4.12 д (1H, PhCH_2 , J 15.4 Гц), 4.31 д (1H, PhCH_2 , J 15.4 Гц), 6.61 с (1H, ОН), 6.91 м (2H_{аром.}), 7.03 м (2H_{аром.}), 7.11 м (2H_{аром.}), 7.24 м (4H_{аром.}), 7.33 м (4H_{аром.}), 11.23 с (1H, NH). Найдено, %: С 71.34; Н 5.30; N 9.33. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ Вычислено, %: С 71.51; Н 5.11; N 9.27.



N^1,N^2 -дифенилоксамид (12а). К раствору 0.3 г (0.87 ммоль) пирролопиперазинтриона **2а** в 5 мл ледяной уксусной кислоты прикапывали 0.16 мл (1.74 ммоль) анилина, кипятили 1 час, растворитель упаривали, остаток перекристаллизовывали из толуола. Выход 79%, т.пл 247-250°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3305 (NH), 1668 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 7.16 т (2H_{аром.}, J 7.4 Гц), 7.38 т (4H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.86 д (4H_{аром.}, J 8.7 Гц), 10.75 с (2H, 2NH). Найдено, %: С 69.91; Н 5.10; N 11.46. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ Вычислено, %: С 69.99; Н 5.03; N 11.66.



N^1,N^2 -бис(4-метоксифенил)оксамид (12б). К раствору 0.6 г (1.78 ммоль) пиперазинона **1г** в 50 мл безводного толуола добавляли 0.24 мл (2.67 ммоль) оксалилхлорида, кипятили 1 час (до полного удаления HCl), растворитель упаривали до объема 25 мл на ротормном испарителе, к образовавшемуся раствору добавляли 0.22 г (1.78 ммоль) *n*-анизидина, кипятили 1 час, охлаждали, осадок отфильтровывали. Выход 66%, т.пл 189-191°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3164, 3127 (NH), 1668 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 3.76 с (6H, 2MeO), 7.03 д (4H_{аром.}, J 8.9 Гц), 7.33 д (4H_{аром.}, J 8.9 Гц), 10.28 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 64.16; Н 5.13; N 9.35. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ Вычислено, %: С 63.99; Н 5.37; N 9.33.

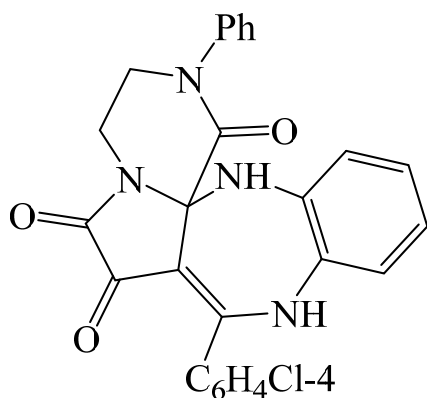


2,8-Дифенил-3,4,9,14-тетрагидробензо[*b*]-пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-1,6,7(2*H*)-трион (13а). Раствор 0.52 г (1.5 ммоль) пирролопиразинтриона **3а** и 0.16 г (1.5 ммоль) о-ФДА в 30 мл безводного 1,4-диоксана кипятили 20 мин (до исчезновения ярко-красной окраски исходного соединения **3а**), охлаждали, осадок отфильтровывали.

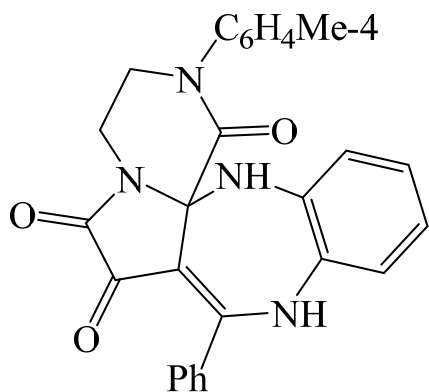
Выход 55%, т.пл. 274-276°C (разл., диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 ш (N^{14}H), 3100 ш (N^9H), 1710 ($\text{C}^6=\text{O}$, $\text{C}^7=\text{O}$), 1685 ($\text{C}^1=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 3.87 дт (1H, C^4H^a , J 12.3, 4.6 Гц), 4.04 ддд (1H, C^3H^a , J 14.0, 8.5, 5.5 Гц), 4.14 ддд (1H, C^3H^e , J 13.4, 8.6, 4.7 Гц), 4.24 дт (1H, C^4H^e , J 13.3, 5.0 Гц), 6.82 т ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.6 Гц), 7.03 т ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.6 Гц), 7.10 с (1H, N^{14}H), 7.14 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.3 Гц), 7.21 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.32 т ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.7 Гц), 7.42 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.3 Гц), 7.47 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.55 м ($1\text{H}_{\text{аром.}}$), 10.22 с (1H, N^9H). Найдено, %: C 71.53; H 4.74; N 12.73. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ Вычислено, %: C 71.55; H 4.62; N 12.84.

Рентгеноструктурный анализ соединения **13а** выполнен с помощью монокристалльного дифрактометра Xcalibur S ($T = 295(2)$ К, $\text{MoK}\alpha$ -излучение, ω -сканирование с шагом 1°). Поправка на поглощение не вводилась. Кристаллы моноклинной сингонии: $a = 16.124(2)$ Å, $b = 5.7530(7)$ Å, $c = 22.806(4)$ Å, $\beta = 97.590(13)^\circ$, $V = 2097.0(5)$ Å³, пространственная группа $P2_1/n$, $Z = 4$. Структура расшифрована прямым методом с использованием программы SHELXS-97 [120] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL-97 [120]. Атомы водорода групп NH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных водородных атомов использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0498$, $wR_2 = 0.0925$ [для 1880 отражений с $I > 2\sigma(I)$]; $R_1 = 0.1288$, $wR_2 = 0.1021$ (для всех 4255 независимых отражений), $S = 1.000$.

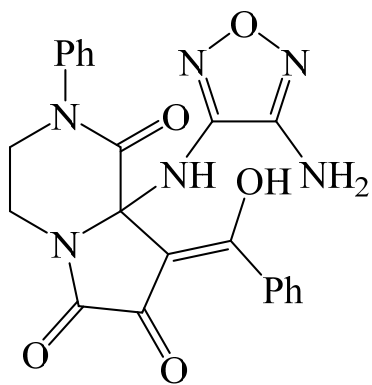
Соединение **13б,в** синтезировали аналогично.



2,8-дифенил-3,4,9,14-тетрагидробензо[*b*]-пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-1,6,7(2*H*)-трион (13б). Выход 55%, т.пл. 274-276°C (разл., ацетонитрил-дихлорэтан 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3350 (N¹⁴H), 3297 ш (N⁹H), 1737 (C⁶=O), 1698 (C⁷=O), 1669 (C¹=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.87 дт (1H, C⁴H^{*a*}, *J* 12.3, 4.7 Гц), 4.03 ддд (1H, C³H^{*a*}, *J* 14.0, 8.5, 5.4 Гц), 4.13 ддд (1H, C³H^{*e*}, *J* 13.4, 8.5, 4.8 Гц), 4.24 дт (1H, C⁴H^{*e*}, *J* 13.4, 5.1 Гц), 6.83 т (1H_{аром.}, *J* 7.6 Гц), 7.03 т (1H_{аром.}, *J* 7.6 Гц), 7.06 с (1H, N¹⁴H), 7.14 д (2H_{аром.}, *J* 8.5 Гц), 7.21 м (2H_{аром.}), 7.32 т (2H_{аром.}, *J* 7.7 Гц), 7.37 д (1H_{аром.}, *J* 8.1 Гц), 7.51 дд (4H_{аром.}, *J* 23.2, 8.7 Гц), 10.20 с (1H, N⁹H). Найдено, %: С 66.19; Н 4.28; N 11.77. С₂₆Н₁₉ClN₄O₃ Вычислено, %: С 66.32; Н 4.07; N 11.90.

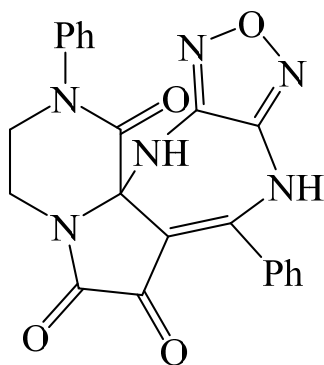


2-(4-Толил)-8-фенил-3,4,9,14-тетрагидробензо[*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]-дiazепин-1,6,7(2*H*)-трион (13в). Выход 60%, т.пл. 255-257°C (разл., диоксан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3255-3355 (N⁹H, N¹⁴H), 1739 (C⁶=O, C⁷=O), 1690 (C¹=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.25 с (3H, Me), 3.84 дт (1H, C⁴H^{*a*}, *J* 12.3, 4.6 Гц), 3.99 ддд (1H, C³H^{*a*}, *J* 14.0, 8.5, 5.6 Гц), 4.13 ддд (1H, C³H^{*e*}, *J* 13.5, 8.5, 4.8 Гц), 4.23 дт (1H, C⁴H^{*e*}, *J* 13.5, 5.0 Гц), 6.82 т (1H_{аром.}, *J* 7.4 Гц), 7.03 м (3H_{аром.}), 7.10 с (1H, N¹⁴H), 7.12 д (2H_{аром.}, *J* 8.2 Гц), 7.21 д (1H_{аром.}, *J* 7.8 Гц), 7.42 д (1H_{аром.}, *J* 8.0 Гц), 7.47 м (4H_{аром.}), 7.55 м (1H_{аром.}), 10.23 с (1H, N⁹H). Найдено, %: С 71.92; Н 4.89; N 12.55. С₂₇Н₂₂N₄O₃ Вычислено, %: С 71.99; Н 4.92; N 12.44.



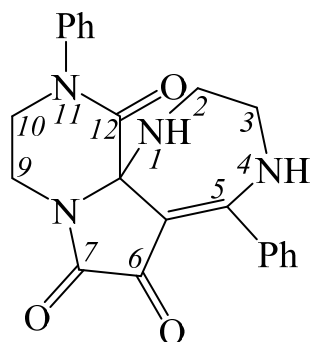
(E)-8a-[(4-Амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)амино]-8-[гидрокси(фенил)метилден]-2-фенилтетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-1,6,7(2H)-трион (19). Раствор 0.50 г (1.27 ммоль) соединения **3a** и 0.13 г (1.27 ммоль) 3,4-диаминофуразана в 10 мл безводного ацетонитрила кипятили 20 мин, осадок отфильтровывали. Выход 80%, т.пл. 154-155°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3310

(NH₂), 3234 (NH), 3030ш (OH), 1710 (C⁶=O, C⁷=O), 1650 (C=N), 1615 (C¹=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.90 д.д (2H, C⁴H₂, *J* 6.5, 4.6 Гц), 4.11 д.д (2H, C³H₂, *J* 6.5, 4.6 Гц), 6.13 с (2H, NH₂), 7.16 с (1H, NH), 7.26-7.77 гр.с (8H_{аром.}), 8.00 д (2H, H^o в C(OH)Ph, *J* 8.2 Гц), 11.50 с (1H, OH). Найдено, %: С 59.29; Н 4.07; N 18.68 C₂₂H₁₈N₆O₅ Вычислено, %: С 59.19; Н 4.06; N 18.83.



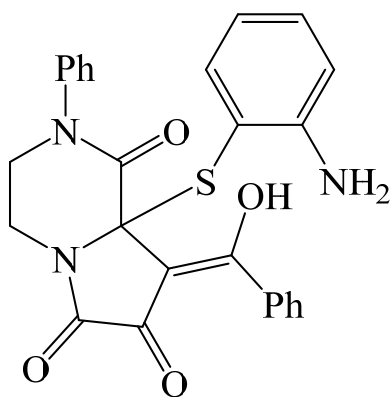
2,8-Дифенил-3,4-дигидро[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиазино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-1,6,7(2H,9H, 13H)-трион (17). Раствор 0.50 г (1.0 ммоль) соединения **9** и 0.21 г (1.0 ммоль) дициклогексилкарбодиимида в 50 мл сухого толуола кипятили 20 мин, охладили, осадок отфильтровывали. Выход 55%, т.пл. 259-261°C (метанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300-

3130 (2NH), 1733 (C⁶=O, C⁷=O), 1642 (C=N, C¹=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.63 м (1H, C⁴H^a), 4.03 м (1H, C³H^a), 4.30 м (2H, C³H^e + C⁴H^e), 7.24-7.60 гр.с (10H_{аром.}), 8.76 с (1H, N¹³H), 11.73 с (1H, N⁹H). Найдено, %: С 61.80; Н 3.71; N 19.58 C₂₂H₁₆N₆O₄ Вычислено, %: С 61.68; Н 3.76; N 19.62



5,11-Дифенил-1,2,3,4,10,11-гексагидропиазино-[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-6,7,12(9H)-трион (20). К раствору 0.62 г (1.78 ммоль) пирролопиазинтриона **3a** в 40 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли 0.12мл (1,78 ммоль) этилендиамина, кипятили 1 час, упаривали до объема 10 мл, осадок отфильтровывали. Выход 50%, т.пл 231-232°C

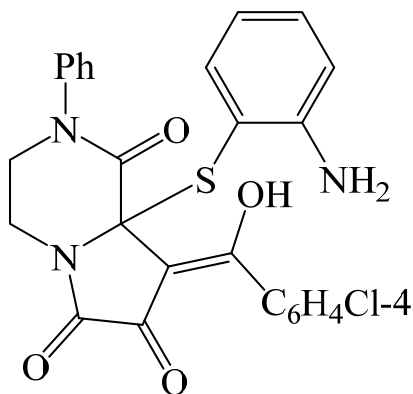
(толуола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3290-3250 (N^1H , N^4H), 1705 ($\text{C}^7=\text{O}$, $\text{C}^6=\text{O}$), 1651 ($\text{C}^{12}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 3.30-3.45 гр.с (4H, $\text{C}^2\text{H}_2\text{C}^3\text{H}_2$), 3.70-3.85 гр.с (4H, $\text{C}^9\text{H}_2\text{C}^{10}\text{H}_2$), 6.45 с (1H, N^1H), 6.88-7.55 гр.с (10 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 11.17 с (1H, N^4H). Найдено, %: С 68.11; Н 5.24; N 14.24. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 68.03; Н 5.19; N 14.42.



(Z)-8a-((2-Аминофенил)тио)-8-(гидроксифенил)метилена-2-фенилтетрагидропирроло[1,2-а]пирозин-1,6,7(2Н)-трион (24a). К раствору 0.50 г (1.44 ммоль) пирролопирозинтриона **2a** в 25 мл безводного ацетонитрила добавляли 0.16 мл (1.44 ммоль) 2-аминотиофенола, кипятили 15 мин (до исчезновения ярко-красной окраски исходного соединения **2a**),

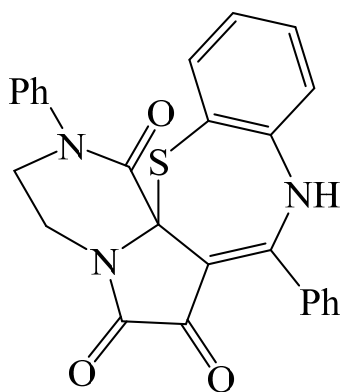
растворитель удаляли в вакууме на ротаторном испарителе. Выход 75%, т.пл. 154-155°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3563-3347 (NH_2), 3065 (OH), 1725 ($\text{C}^6=\text{O}$), 1696 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1604 ($\text{C}^1=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 3.84 м (2H, CH_2), 4.06 м (2H, CH_2), 5.94 уш.с. (2H, NH_2), 7.05-7.70 гр.с (14 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 11.09 уш.с (1H, OH). Найдено, %: С 66.09; Н 4.56; N, 8.78. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ Вычислено, %: С 66.23; Н 4.49; N, 8.91.

Соединение **24b** синтезировали аналогично.



(Z)-8a-((2-Аминофенил)тио)-8-(гидроксифенил)метилена-2-фенилтетрагидропирроло[1,2-а]пирозин-1,6,7(2Н)-трион (24b). Выход 83%, т.пл. 149-150°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3603-3358 (NH_2), 3057 (OH), 1728 ($\text{C}^6=\text{O}$), 1693 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1608 ($\text{C}^1=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 3.86 м (2H, CH_2), 4.03 м (2H, CH_2), 5.96 уш.с (2H, NH_2), 7.06-7.81 гр.с (13 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 11.17 уш.с. (1H, OH). Найдено, %: С 61.76; Н 3.86; N 8.24. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ Вычислено, %: С 61.72; Н 3.98; N 8.30.

2,8-Дифенил-3,4-дигидро-6H-бензо[b]пиразино[1',2':1,2]пирроло

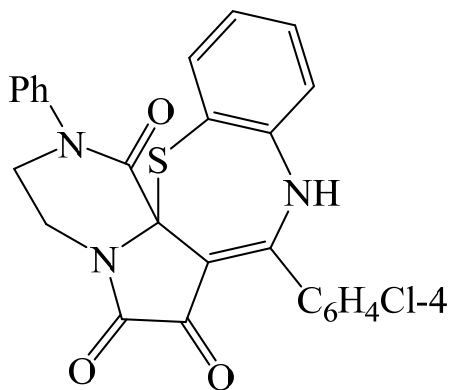


[3,2-f][1,4]тиазепин-1,6,7(2H, 9H)-трион (21a).

Раствор 0.30 г соединения **21a** в 25 мл *o*-ксилола кипятили 3 ч (контроль ТСХ), растворитель упаривали в вакууме на роторном испарителе до объема 10 мл, осадок отфильтровывали. Выход 65%, т.пл. 287-288°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3255 (NH), 1732 (C⁶=O), 1674 (C⁷=O, C⁹=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.:

3.84 м (1H, CH₂), 4.06 м (2H, CH₂), 4.47 м (1H, CH₂), 7.06 м (2H_{аром.}), 7.18 м (2H_{аром.}), 7.27-7.40 гр.с (5H_{аром.}), 7.46-7.56 гр.с (5H_{аром.}), 10.15 с (1H, NH). Найдено, %: C 68.63; H 4.03; N 9.56. C₂₆H₁₉N₃O₃S Вычислено, %: C 68.86; H 4.22; N 9.27.

Соединение **21b** синтезировали аналогично.

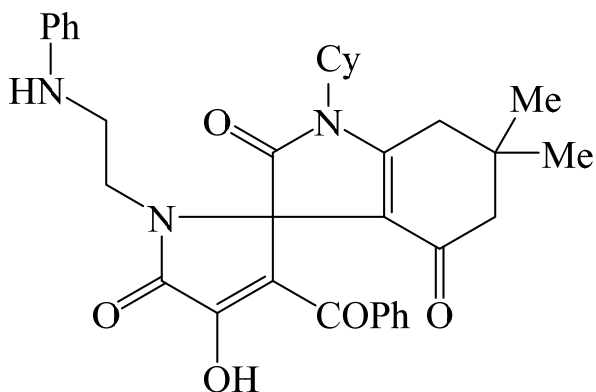


2-Фенил-8-(4-хлорфенил)-3,4-дигидро-6H-бензо[b]пиразинопирроло[3,2-f][1,4]-тиазепин-1,6,7(2H,9H)-трион (21b). Выход 79%, т.пл. 278-279°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3276 (NH), 1722 (C⁶=O), 1675 (C⁷=O, C⁹=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.:

3.83 м (1H, CH₂), 4.06 м (2H, CH₂), 4.45 м (1H, CH₂), 7.06 м (2H_{аром.}), 7.18 м (2H_{аром.}), 7.27-7.37 гр.с (4H_{аром.}), 7.38-7.57 гр.с (5H_{аром.}), 10.19 с (1H, NH). Найдено, %: C 64.10; H 3.79; N 8.46. C₂₆H₁₈ClN₃O₃S Вычислено, %: C 64.00; H 3.72; N 8.61.

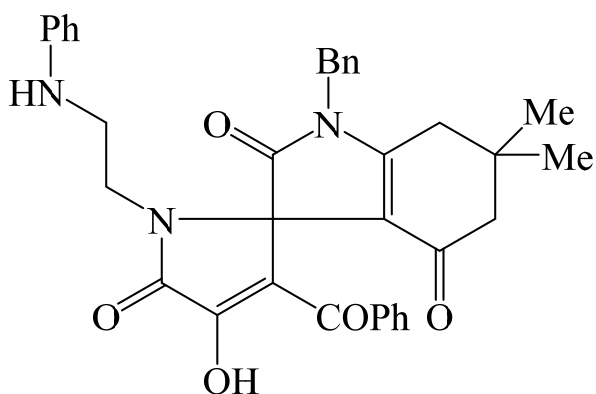
Рентгеноструктурный анализ соединения 21b выполнен с помощью монокристалльного дифрактометра Xcalibur Ruby (T = 295(2) K, MoK α -излучение, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [121]. Кристаллы моноклинной сингонии: $a = 10.309(3)$ Å, $b = 9.8423(16)$ Å, $c = 25.077(5)$ Å, $\beta = 93.27(2)^\circ$, $V = 2540.4(9)$ Å³, пространственная группа $P2_1/c$, $Z = 4$. Структура расшифрована прямым методом с помощью программы SHELXS-97 [120] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для всех неводородных

атомов с использованием программы SHELXL-97 [120]. Атом водорода группы NH уточнен независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных водородных атомов использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0561$, $wR_2 = 0.1465$ [для 3780 отражений с $I > 2\sigma(I)$]; $R_1 = 0.0918$, $wR_2 = 0.1689$ (для всех 6000 независимых отражений), $S = 1.047$.



3'-Бензоил-4'-гидрокси-6,6-диметил-1'-(2-(фениламино)этил)-1-циклогексил-6,7-дигидроспиро[индоло-3,2'-пиррол]-2,4,5'(1H,1'H,5H)-трион (26a). Выход 76%, т.пл. 222-223°C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3407 (NH), 3149 ш (OH), 1743 ($\text{C}^{5'}=\text{O}$), 1693 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1668 ($\text{PhC}=\text{O}$).

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.88 с (3H, CH_3), 1.09 с (3H, CH_3), 1.20 м (1H, Cy), 1.37 м (2H, Cy), 1.64 м (1H, Cy), 1.84 м (4H, Cy), 1.99 д (1H, C^7H^a , J 16.0 Гц), 2.06 м (2H, Cy), 2.22 д (1H, C^7H^e , J 16.0 Гц), 2.74 к (2H, C^5H_2 , J 18.2 Гц), 3.09 м (2H, PhNHCH_2), 3.20 м (2H, $\text{PhNHCH}_2\text{CH}_2$), 3.84 м (1H, Cy), 6.52 д (2H, H^o в NHPh , J 8.1 Гц), 6.56 т (1H, H^n в NHPh , J 7.3 Гц), 7.09 т (2H, H^m в NHPh , J 7.9 Гц), 7.45 т (2H, H^m в COPh , J 7.6 Гц), 7.56 т (1H, H^n в COPh , J 7.4 Гц), 7.61 д (2H, H^o в COPh , J 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 20.9, 24.6, 25.2, 25.3, 26.6, 28.8, 29.4, 29.5, 33.7, 35.9, 40.5, 50.0, 53.9, 67.6, 108.4, 111.9, 116.1, 117.1, 125.2, 128.0, 128.1, 128.5, 128.8, 128.9, 132.4, 137.2, 137.6, 148.0, 152.1, 166.4, 167.2, 175.1, 188.8, 190.2. Найдено, %: C 71.81; H 6.74; N 7.24 $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$ Вычислено, %: C 71.94; H 6.57; N 7.40.

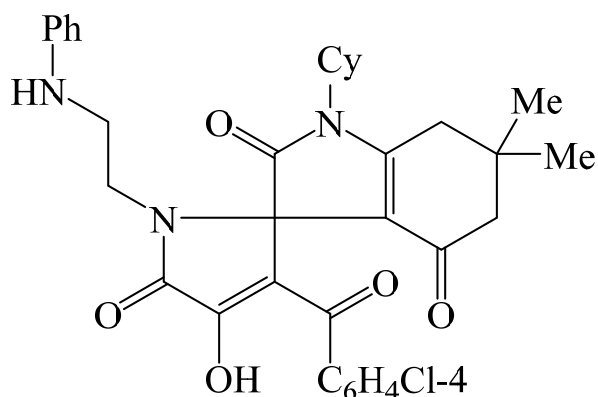


1-Бензил-3'-бензоил-4'-гидрокси-6,6-диметил-1'-(2-(фениламино)этил)-6,7-дигидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-2,4,5'(1H,1'H,5H)-трион (26b). К 0.50 г (1.44 ммоль) соединения **1** в 40 мл безводного 1,4-диоксана добавляли 0.33 г (1.44 ммоль)

енамина **2a**, кипятили 1 ч (контроль ТСХ), растворитель удаляли в вакууме на роторном испарителе. Выход 80%, т.пл. 210-211°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3374 (NH), 3083 ш (OH), 1746 ($\text{C}^5=\text{O}$), 1703 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1658 ($\text{PhC}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.82 с (3H, Me), 0.99 с (3H, Me), 2.00 д (1H, C^7H^a , J 16.1 Гц), 2.21 д (1H, C^7H^e , J 16.1 Гц), 2.56 м (2H, C^5H_2), 3.07 т (2H, PhNHCH_2 , J 7.3 Гц), 3.24 дтд (2H, $\text{PhNHCH}_2\text{CH}_2$, J 20.8, 14.0, 6.7 Гц), 4.91 дд (2H, CH_2Ph J 46.6, 16.2 Гц), 6.49 д (2H, H^o в NHPh , J 7.7 Гц), 6.57 т (1H, H^n в NHPh , J 7.3 Гц), 7.08 т (2H, H^m в NHPh , J 7.9 Гц), 7.30 т (1H, H^n в CH_2Ph , J 7.3 Гц), 7.36 т (2H, H^m в CH_2Ph , J 7.4 Гц), 7.47 м (4H, H^o в CH_2Ph + H^m в COPh), 7.58 т (1H, H^n в COPh , J 7.4 Гц), 7.65 д (2H, H^o в COPh , J 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 26.6, 29.0, 33.9, 35.4, 40.7, 44.0, 50.3, 67.5, 108.8, 112.0, 116.2, 116.8, 127.0, 128.7, 129.0, 148.0, 152.7, 166.5, 167.0, 175.5, 189.0, 190.33. Найдено, %: C 73.15; H 5.81; N 7.19 $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ Вычислено, %: C 73.03; H 5.78; N 7.30.

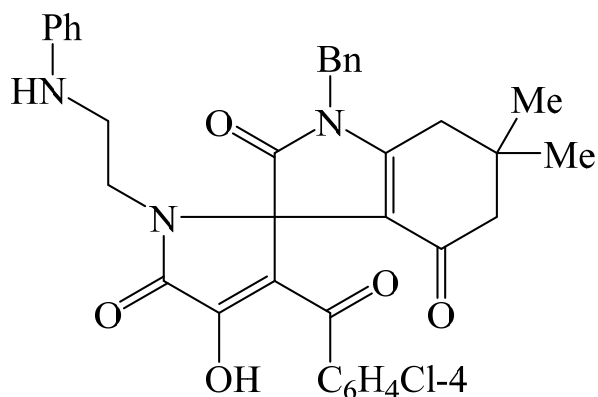
Рентгеноструктурный анализ соединения **26b** выполнен с помощью монокристалльного дифрактометра Xcalibur Ruby ($T = 293(2)$ K, $\text{MoK}\alpha$ -излучение, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [121]. Кристаллы триклинной сингонии: $a = 10.1090(15)$ Å, $b = 11.3591(14)$ Å, $c = 15.3285(13)$ Å, $\alpha = 105.128(9)^\circ$, $\beta = 108.975(11)^\circ$, $\gamma = 99.785(12)^\circ$, $V = 1543.0(3)$ Å³, пространственная группа $P-1$, $Z = 2$. Структура расшифрована прямым методом с использованием программы SHELXS-97 [120] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL-97 [120]. Атомы водорода, связанные с гетероатомами, уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных водородных атомов использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0548$, $wR_2 = 0.1329$ [для 5000 отражений с $I > 2\sigma(I)$]; $R_1 = 0.0840$, $wR_2 = 0.1515$ (для всех 7308 независимых отражений), $S = 1.031$.

Полный набор кристаллографических данных депонирован в Кембриджской базе структурных данных под номером CCDC 1541976 и может быть запрошен по адресу www.ccdc.cam.ac.uk.



4'-Гидрокси-6,6-диметил-1'-(2-(фениламино)этил)-3'-(4-хлорбензоил)-1-циклогексил-6,7-дигидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-2,4,5'(1H,1'H,5H)-трион (26в). Выход 38%, т.пл. 230-232°C (CCl₄). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3398 (NH), 3112 ш (OH), 1748 (C^{5'}=O), 1691 (C²=O), 1646

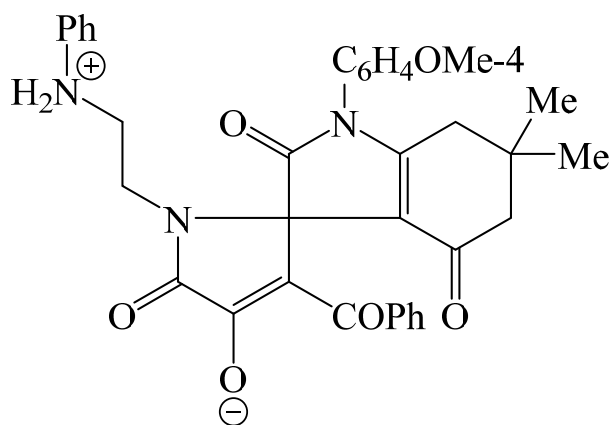
(C₆H₄C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 0.88 с (3H, CH₃), 1.09 с (3H, CH₃), 1.19 м (1H, Cy), 1.36 м (2H, Cy), 1.64 м (1H, Cy), 1.84 м (4H, Cy), 1.99 д (1H, C⁷H^a, *J* 16.0 Гц), 2.06 м (2H, Cy), 2.22 д (1H, C⁷H^e, *J* 16.0 Гц), 2.74 к (2H, C⁵H₂, *J* 18.2 Гц), 3.08 м (2H, PhNHCH₂), 3.20 м (2H, PhNHCH₂CH₂), 3.83 м (1H, Cy), 6.52 д (2H, H^o в NHPh, *J* 7.6 Гц), 6.56 т (1H, Hⁿ в NHPh, *J* 7.3 Гц), 7.08 т (2H, H^m в NHPh, *J* 7.9 Гц), 7.32 д (2H, H^m в C₆H₄Me-4, *J* 8.3 Гц), 7.41 д (2H, H^o в C₆H₄OMe-4, *J* 8.0 Гц), 7.53 д (2H, H^m в C₆H₄Cl-4, *J* 8.6 Гц), 7.61 д (2H, H^o в C₆H₄Cl-4, *J* 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 24.6, 25.2, 26.6, 28.8, 29.4, 29.5, 33.8, 35.9, 39.8, 40.5, 50.0, 53.9, 67.4, 108.4, 111.9, 116.1, 116.7, 128.3, 128.9, 130.4, 136.2, 137.3, 147.9, 166.3, 167.3, 175.0, 190.2. Найдено, %: C 67.89; H 6.06; N 7.18. C₃₄H₃₆ClN₃O₅ Вычислено, %: C 67.82; H 6.03; N 6.98.



1-Бензил-4'-гидрокси-6,6-диметил-1'-(2-(фениламино)этил)-3'-(4-хлорбензоил)-6,7-дигидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-2,4,5'(1H,1'H,5H)-трион (26г). Выход 65%, т.пл. 208-209°C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3356 (NH), 3118 ш (OH), 1758 (C^{5'}=O), 1692 (C²=O), 1643

(C₆H₄C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 0.82 с (3H, Me), 1.00 с (3H, Me),

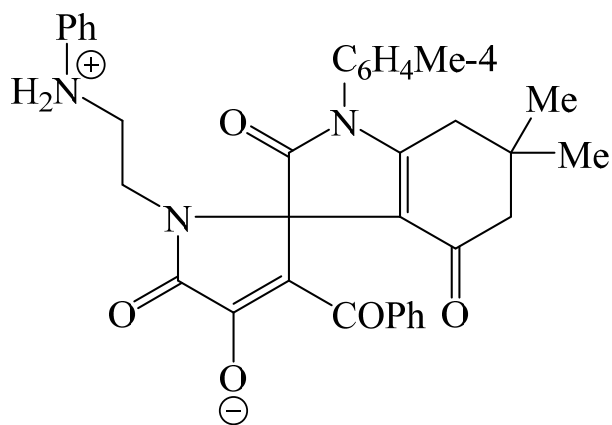
2.00 д (1H, C⁷H^a, *J* 16.0 Гц), 2.21 д (1H, C⁵H^a, *J* 18.1 Гц), 2.51 д (1H, C⁷H^e, *J* 16.0 Гц), 2.59 д (1H, C⁵H^e, *J* 18.2 Гц), 3.07 т (2H, PhNHCH₂, *J* 7.1 Гц), 3.23 м (2H, PhNHCH₂CH₂), 4.90 дд (2H, CH₂Ph *J* 40.5, 16.2 Гц), 6.49 д (2H, H^o в NHPh, *J* 7.6 Гц), 6.57 т (1H, Hⁿ в NHPh, *J* 7.3 Гц), 7.07 т (2H, H^m в NHPh, *J* 7.9 Гц), 7.29 т (1H, Hⁿ в CH₂Ph, *J* 7.2 Гц), 7.35 т (2H, H^m в CH₂Ph, *J* 7.2 Гц), 7.45 д (4H, H^o в CH₂Ph, *J* 7.0 Гц), 7.55 д (2H, H^m в C₆H₄Cl-4, *J* 8.7 Гц), 7.64 д (2H, H^o в C₆H₄Cl-4, *J* 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 26.5, 28.9, 33.8, 35.4, 40.6, 43.9, 50.3, 67.3, 108.8, 112.0, 116.1, 116.4, 126.9, 127.5, 128.3, 128.6, 128.9, 130.4, 136.1, 136.2, 137.3, 147.9, 166.2, 166.8, 175.2, 190.2. Найдено, %: С 69.12; Н 5.12; N 7.00. С₃₅Н₃₂ClN₃O₅ Вычислено, %: С 68.90; Н 5.29; N 6.89.



3'-бензоил-6,6-диметил-1-(4-метоксифенил)-2,4,5'-триоксо-1'-[2-(фениламмоний)этил]-1,1',2,4,5,5',6,7-октагидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-4'-олат (29a). Выход 72%, т.пл. 159-160°C (этанол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3271 (NH₂), 1760 (C^{5'}=O), 1714 (C²=O), 1648 (PhC=O).

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.79 с (3H, Me), 1.01 с (3H, Me), 2.03 д (1H, C⁷H^a, *J* 15.9 Гц), 2.19 д (1H, C⁵H^a, *J* 18.1 Гц), 2.30 д (1H, C⁷H^e, *J* 16.0 Гц), 2.57 д (1H, C⁵H^e, *J* 18.1 Гц), 3.16 т (2H, PhNHCH₂, *J* 6.9 Гц), 3.36 м (2H, PhNHCH₂CH₂), 3.84 с (3H, OMe), 6.55 д (2H, H^o в NHPh, *J* 7.6 Гц), 6.58 т (1H, Hⁿ в NHPh, *J* 7.3 Гц), 7.10 т (2H, H^m в NHPh, *J* 7.9 Гц), 7.15 д (2H, H^m в C₆H₄OMe-4, *J* 9.0 Гц), 7.36 д (2H, H^o в C₆H₄OMe-4, *J* 9.0 Гц), 7.48 т (2H, H^m в COPh, *J* 7.5 Гц), 7.59 т (1H, Hⁿ в COPh, *J* 7.4 Гц), 7.68 д (2H, H^o в COPh, *J* 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 26.3, 28.8, 33.8, 36.1, 40.4, 40.7, 50.5, 55.4, 67.6, 108.6, 112.0, 114.8, 116.1, 125.6, 128.1, 128.2, 128.5, 128.6, 128.9, 132.6, 137.4, 148.0, 159.4, 166.4, 166.5, 174.7, 190.5. Найдено, %: С 71.08; Н 5.60; N 7.23. С₃₅Н₃₃N₃O₆ Вычислено, %: С 71.05; Н 5.62; N 7.10.

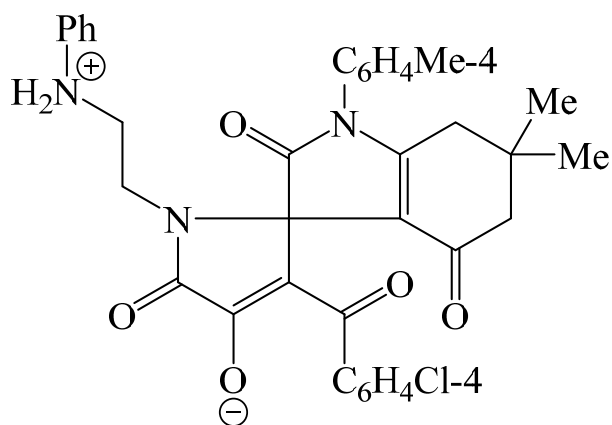
Рентгеноструктурный анализ соединения 29a выполнен с помощью монокристаллического дифрактометра Xcalibur E ($T = 295(2)$ К, $\text{MoK}\alpha$ -излучение, ω -сканирование с шагом 1°). Поправка на поглощение не вводилась. Кристаллы триклинной сингонии: $a = 8.9271(10)$ Å, $b = 11.2873(13)$ Å, $c = 16.044(3)$ Å, $\alpha = 94.068(12)^\circ$, $\beta = 97.123(12)^\circ$, $\gamma = 106.078(10)^\circ$, $V = 1532.0(4)$ Å³, пространственная группа $P-1$, $Z = 2$. Структура расшифрована прямым методом с использованием программы SHELXS-97 [120] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL-97 [120]. Атомы водорода, связанные с гетероатомами, уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных водородных атомов использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0523$, $wR_2 = 0.1007$ [для 2785 отражений с $I > 2\sigma(I)$]; $R_1 = 0.1341$, $wR_2 = 0.1068$ (для всех 7361 независимых отражений), $S = 1.002$.



3'-бензоил-6,6-диметил-1-(4-метилфенил)-2,4,5'-триоксо-1'-[2-(фениламмоний)этил]-1,1',2,4,5,5',6,7-октагидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-4'-олат (29b). Выход 59%, т.пл. $197-198^\circ\text{C}$ (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3275 (NH_2), 1757 ($\text{C}^5=\text{O}$), 1715 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1648 ($\text{PhC}=\text{O}$).

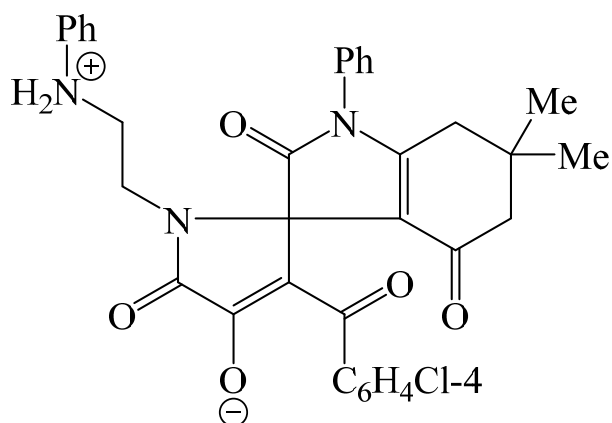
Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.79 с (3H, Me), 1.01 с (3H, Me), 2.03 д (1H, C^7H^a , J 15.9 Гц), 2.19 д (1H, C^5H^a , J 18.1 Гц), 2.31 д (1H, C^7H^e , J 16.0 Гц), 2.40 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 2.59 д (1H, C^5H^e , J 18.2 Гц), 3.17 т (2H, PhNHCH_2 , J 6.9 Гц), 3.37 м (2H, $\text{PhNHCH}_2\text{CH}_2$), 6.56 д (2H, H^o в NHPh , J 7.6 Гц), 6.59 т (1H, H^n в NHPh , J 7.3 Гц), 7.10 т (2H, H^m в NHPh , J 7.9 Гц), 7.33 д (2H, H^m в $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$, J 8.3 Гц), 7.41 д (2H, H^o в $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$, J 8.0 Гц), 7.48 т (2H, H^m в COPh , J 7.6 Гц), 7.59 т (1H, H^n в COPh , J 7.4 Гц), 7.68 д (2H, H^o в COPh , J 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ ,

м.д.: 20.6, 26.3, 28.8, 33.8, 36.1, 40.2, 40.7, 50.5, 67.7, 108.7, 112.0, 116.2, 127.1, 128.1, 128.2, 128.6, 128.8, 128.9, 130.0, 130.5, 132.6, 137.4, 138.7, 148.0, 166.1, 166.4, 174.5, 190.6. Найдено, %: С 73.17; Н 5.57; N 7.19. $C_{35}H_{33}N_3O_5$ Вычислено, %: С 73.03; Н 5.78; N 7.30.



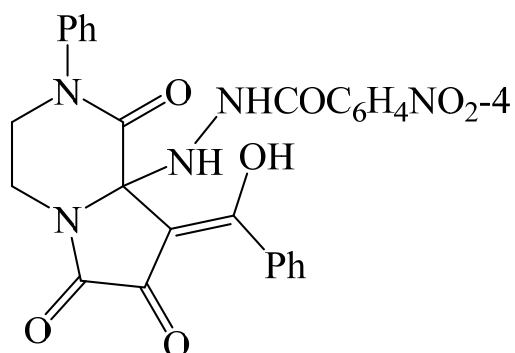
6,6-диметил-1-(4-метилфенил)-2,4,5'-триоксо-1'-[2-(фениламмонии)этил]-3'-(4-хлорбензоил)-1,1',2,4,5,5',6,7-октагидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-4'-олат (29в). Выход 55%, т.пл. 210-211°C (CCl_4). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3151 (NH_2), 1730 ($C^5=O$), 1709 ($C^2=O$), 1650

($C_6H_4C=O$). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 0.80 с (3H, Me), 1.01 с (3H, Me), 2.03 д (1H, C^7H^a , J 16.0 Гц), 2.19 д (1H, C^5H^a , J 18.1 Гц), 2.31 д (1H, C^7H^e , J 16.0 Гц), 2.40 с (3H, C_6H_4Me), 2.59 д (1H, C^5H^e , J 18.1 Гц), 3.17 т (2H, $PhNHCH_2$, J 6.8 Гц), 3.37 м (2H, $PhNHCH_2CH_2$), 6.55 д (2H, H^o в $NHPh$, J 7.6 Гц), 6.58 т (1H, H^n в $NHPh$, J 7.3 Гц), 7.10 т (2H, H^m в $NHPh$, J 7.9 Гц), 7.32 д (2H, H^m в C_6H_4Me-4 , J 8.3 Гц), 7.41 д (2H, H^o в C_6H_4OMe-4 , J 8.0 Гц), 7.56 д (2H, H^m в C_6H_4Cl-4 , J 8.7 Гц), 7.68 д (2H, H^o в C_6H_4Cl-4 , J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 20.6, 26.3, 28.8, 33.9, 36.1, 40.2, 40.7, 50.5, 67.6, 108.7, 112.0, 116.2, 116.7, 127.0, 128.1, 128.3, 128.8, 128.9, 130.0, 130.5, 136.1, 137.5, 138.7, 148.0, 153.1, 166.2, 166.3, 174.5, 187.7, 190.7. Найдено, %: С 69.07; Н 5.33; N 6.68. $C_{35}H_{32}ClN_3O_5$ Вычислено, %: С 68.90; Н 5.29; N 6.89.



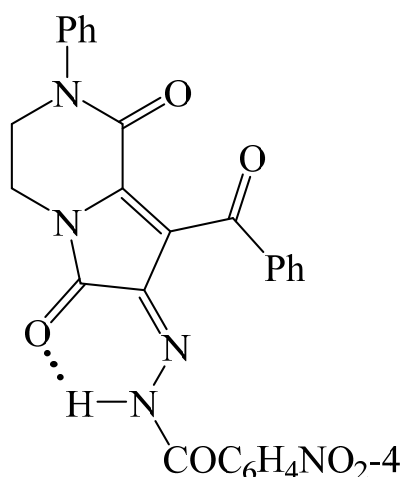
6,6-диметил-2,4,5'-триоксо-1-фенил-1'-[2-(фениламмонии)этил]-3'-(4-хлорбензоил)-1,1',2,4,5,5',6,7-октагидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-4'-олат (29г). Выход 61 %, т.пл. 210-211°C (CCl_4). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3151 (NH_2), 1730 ($C^5=O$), 1709 ($C^2=O$), 1652 ($C_6H_4C=O$).

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.80 с (3H, Me), 1.02 с (3H, Me), 2.04 д (1H, C^7H^a , J 15.9 Гц), 2.21 д (1H, C^5H^a , J 18.1 Гц), 2.32 д (1H, C^7H^e , J 16.2 Гц), 2.62 д (1H, C^5H^e , J 18.1 Гц), 3.17 т (2H, PhNHCH_2 , J 6.7 Гц), 3.38 м (2H, $\text{PhNHCH}_2\text{CH}_2$), 6.56 д (2H, H^o в NHPH , J 7.6 Гц), 6.58 т (1H, H^n в NHPH , J 7.3 Гц), 7.10 т (2H, H^m в NHPH , J 7.9 Гц), 7.44 д (2H, H^o в N^lPh , J 7.1 Гц), 7.52 т (1H, H^n в N^lPh , J 7.4 Гц), 7.61 т (2H, H^m в N^lPh , J 7.5 Гц), 7.57 д (2H, H^m в $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$, J 8.6 Гц), 7.68 д (2H, H^o в $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$, J 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 26.3, 28.8, 33.9, 36.1, 40.2, 40.7, 50.5, 67.6, 108.8, 112.0, 116.2, 116.7, 127.2, 128.1, 128.4, 128.8, 128.9, 129.6, 130.5, 133.0, 136.1, 137.5, 148.0, 153.2, 165.9, 166.3, 174.4, 187.7, 190.7. Найдено, %: С 68.56; Н 5.31; N 7.00. $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 68.51; Н 5.07; N 7.05.



(*E*)-N'-[8-(гидрокси(фенил)метилен)-1,6,7-триоксо-2-фенилгексагидропирроло[1,2-*a*]-пирразин-8а(6*H*)-ил]-4-нитробензгидразид (30).

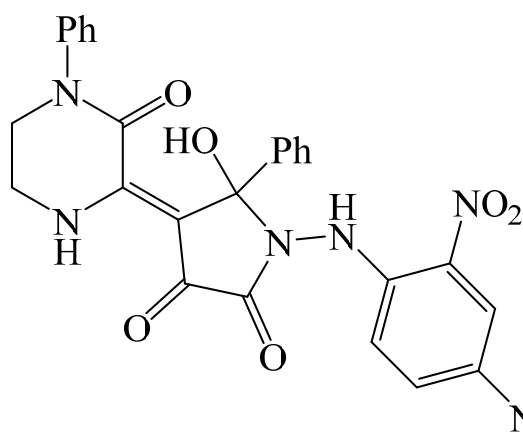
К раствору 0.50 г (1.44 ммоль) пирролопирразинтриона **2a** в 50 мл безводного толуола добавляли 0.26 г (1.44 ммоль) 4-нитробензгидразида, выдерживали 1 ч при температуре 70°C (контроль ТСХ), охлаждали, осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом. Выход 83%, т.пл. 197-198°C (этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3350, 3245 (NHNH), 3074 (OH), 1732 ($\text{C}^{6'}=\text{O}$), 1660 ($\text{C}^{7'}=\text{O}$), 1605 ($\text{C}^{1'}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.09 м (4H, CH_2CH_2), 6.43 уш.с (1H, C^{8a}NH), 7.26-8.08 гр.с (12 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.31 д (2H, H^o в $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}$, J 7.8 Гц), 9.66 уш.с (1H, CONH), 10.13 уш.с (1H, OH). Найдено, %: С 61.30; Н 4.23; N 13.24. $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_7$ Вычислено, %: С 61.48; Н 4.01; N 13.28.



(Z)-N'-(8-бензоил-1,6-диоксо-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиразин-7(6H)-илиден)-4-нитробензгидразид (31).

Метод А. К раствору 0.50 г (1.44 ммоль) пирролопиразинтриона **2a** в 50 мл безводного толуола добавляли раствор 0.26 г (1.44 ммоль) 4-нитробензгидразида в 20 мл безводного 1,4-диоксана, кипятили 30 мин (контроль ТСХ), упаривали до объема 10 мл в вакууме на роторном испарителе,

осадок отфильтровали. Выход 47%, т.пл. 233-235°C (толуол). **Метод Б.** Раствор 0.5 г соединения **30** в 50 мл безводного 1,4-диоксана выдерживали при температуре 75°C в течение 30 мин, упаривали до объема 10 мл в вакууме на роторном испарителе, осадок отфильтровали. Выход 59%, т.пл. 234-235°C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3068 ш (NH), 1686 (C^{6'}=O, C^{1'}=O), 1665 (NHC=O, PhC=O, C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 4.00 м (2H, CH₂), 4.14 м (2H, CH₂), 7.27 т (1H, Hⁿ в NPh, *J* 7.2 Гц), 7.34 д (2H, H^o в NPh, *J* 7.3 Гц), 7.40 т (2H, H^m в NPh, *J* 7.3 Гц), 7.53 т (2H, H^m в COPh, *J* 7.7 Гц), 7.67 т (1H, Hⁿ в COPh, *J* 7.4 Гц), 8.01 д (2H, H^o в COPh, *J* 7.2 Гц), 8.05 д (2H, H^m в C₆H₄NO₂-4, *J* 8.6 Гц), 8.37 д (2H, H^o в C₆H₄NO₂-4, *J* 8.2 Гц), 13.76 с (1H, NH). Найдено, %: C 63.44; H 3.84; N 13.83. C₂₇H₁₉N₅O₆ Вычислено, %: C 63.65; H 3.76; N 13.75.

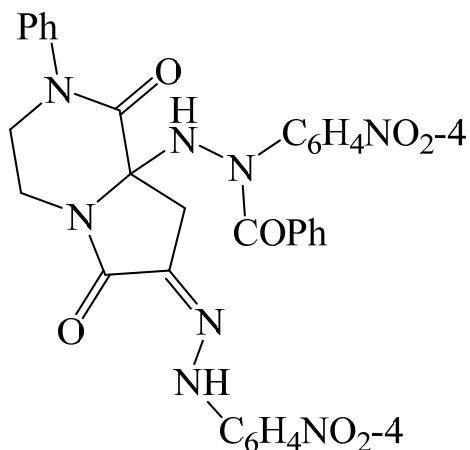


(Z)-1-[(2,4-динитрофенил)амино]-5-гидрокси-4-(3-оксо-4-фенилпиперазин-2-илиден)-5-фенилпирролидин-2,3-дион (33).

К горячему раствору 0.5 г (1.44 ммоль) пирролопиразинтриона **2a** в 100 мл безводного толуола добавляли горячий раствор 0.29 г (1.44 ммоль)

2,4-динитрофенилгидразина в 100 мл безводного толуола, охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали этилацетатом. Выход 94%, т.пл. 198-199°C (этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3299 (OH), 3240 ш (NH, N'H), 1707 (C²=O), 1684

(C^{3'}=O), 1650 (C³=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.87 м (1H, CH₂), 3.92 м (1H, CH₂), 4.08 м (2H, CH₂), 6.68 с (1H, OH), 7.28 т (1H_{аром.}, *J* 6.9 Гц), 7.39 м (4H_{аром.}), 7.55 т (2H_{аром.}, *J* 7.6 Гц), 7.67 т (1H_{аром.}, *J* 7.4 Гц), 7.88 д (1H, C⁶H в C₆H₃(NO₂)_{2-2,4}, *J* 9.7 Гц), 7.99 д (2H_{аром.}, *J* 7.5 Гц), 8.34 д.д (1H, C⁵H в C₆H₃(NO₂)_{2-2,4}, *J* 9.6, 2.4 Гц), 8.83 д (1H, C³H в C₆H₃(NO₂)_{2-2,4}, *J* 2.6 Гц), 9.97 с (1H, NNH), 11.70 уш.с (1H, NH).



(Z)-N-(4-нитрофенил)-N'-[7-(2-(4-нитрофенил)гидразоно)-1,6-диоксо-2-

фенилгексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-8a(6H)-

ил]бензогидразид (35). К горячему раствору 0.5 г

(1.44 ммоль) пирролопиразинтриона **2a** в 100 мл

безводного толуола добавляли 0.22 г (1.44 ммоль)

4-нитрофенилгидразина, кипятили 10 мин (контроль

ТСХ), растворитель удаляли в вакууме на роторном

испарителе, очищали колоночной хроматографией на алюмогеле, элюент толуол-

этилацетат 1:1. Выход 5%, т.пл. 260-262°C (толуол, этилацетат). ИК спектр, ν, см⁻¹:

3313, 3265 (NH, N'H), 1725 (C^{6'}=O), 1663 (C^{1'}=O), 1646 (PhC=O, C=N). Спектр

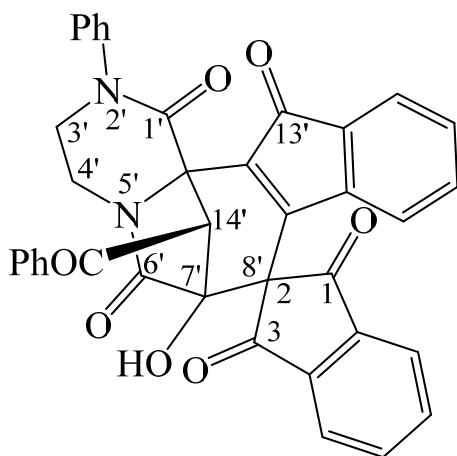
ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.19 д (2H, C^{8'}H₂, *J* 18.7 Гц), 3.75 м (4H, CH₂CH₂),

7.13-7.45 гр.с (15H, NH + 14H_{аром.}), 8.07 д (2H_{аром.}, *J* 8.8 Гц), 8.20 д (2H_{аром.}, *J* 9.2

Гц), 10.66 уш.с (1H, N'H).

Рентгеноструктурный анализ соединения **35** выполнен с помощью монокристалльного дифрактометра Xcalibur Ruby (T = 293(2) K, MoKα-излучение, ω-сканирование с шагом 1°). Учет поглощения произведен эмпирически (алгоритм SCALE3 ABSPACK [121]). Кристаллы моноклинной сингонии: *a* = 15.043(3) Å, *b* = 16.303(3) Å, *c* = 13.3828(18) Å, β = 108.883(19)°, *V* = 3105.3(9) Å³, пространственная группа *P*2₁/с, *Z* = 4. Структура расшифрована прямым методом с использованием программы SHELXS-97 [120] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL-97 [120]. Атомы

водорода групп NH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных водородных атомов использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0571$, $wR_2 = 0.1502$ [для 4973 отражений с $I > 2\sigma(I)$]; $R_1 = 0.0862$, $wR_2 = 0.1699$ (для всех 7367 независимых отражений), $S = 1.061$.



14'-бензоил-7'-гидрокси-2'-фенил-3',4'-дигидро-13'H-спиро[инден-2,8'-[7,13b]метаноиндено[2,1-с]пиразино[1,2-а]азепин]-

1,1',3,6',13'(2'H,7'H)-пентаон (36). К раствору 0.3 г (0.87 ммоль) пирролопиразинтриона **2a** в 50 мл безводного ацетонитрила добавляли 0.24 г (0.87 ммоль) биндона **37**, кипятили 1 ч (контроль ТСХ), охлаждали, осадок отфильтровывали. Выход 93%,

т.пл. 205-206°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3278 (ОН), 1710 ($\text{C}'=\text{O}$, $\text{C}^1=\text{O}$, $\text{C}^3=\text{O}$, $\text{C}^{13'}=\text{O}$), 1668 ($\text{C}^1=\text{O}$, $\text{PhC}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 3.64 ддд (1H, CH_2 , J 12.2, 7.0, 3.6 Гц), 3.91 ддд (1H, CH_2 , J 12.2, 6.6, 3.6 Гц), 3.99 ддд (1H, CH_2 , J 12.2, 6.6, 4.1 Гц), 4.16 м (1H, CH_2), 5.54 с (1H, ОН), 6.10 с (1H, PhCOCH), 7.16-7.36 гр.с (4 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.47 м (5 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.53 т (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.7 Гц), 7.64 т (1 $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.4 Гц), 7.91 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.3 Гц), 8.18 м (3 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.27 м (1 $\text{H}_{\text{аром.}}$).

Рентгеноструктурный анализ соединения **36** выполнен с помощью монокристалльного дифрактометра Xcalibur Ruby ($T = 295(2)$ К, $\text{MoK}\alpha$ -излучение, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [121]. Кристаллы моноклинной сингонии: $a = 13.9265(19)$ Å, $b = 13.666(2)$ Å, $c = 17.259(2)$ Å, $\beta = 96.209(13)^\circ$, $V = 3265.5(8)$ Å³, пространственная группа $P2_1/n$, $Z = 4$. Структура расшифрована прямым методом с помощью программы SHELXS-97 [120] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программ SHELXL-2014 [123] и OLEX2 [124]. Атом

водорода группы ОН уточнен независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных водородных атомов использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0662$, $wR_2 = 0.1720$ [для 4896 отражений с $I > 2\sigma(I)$]; $R_1 = 0.1055$, $wR_2 = 0.2055$ (для всех 7751 независимых отражений), $S = 1.027$.

3.2 Скрининг биологической активности полученных соединений

Оценку анальгетического действия соединений изучали на беспородных мышах (самках) массой 18-22 грамм методом термического раздражения «горячая пластинка» по Эдди и Леймбах [125,126]. Контрольной группе животных вводили 2% крахмальную слизь, в качестве препарата сравнения использовали коммерчески доступную субстанцию метамизола натрия ООО «Фармхимкомплект» в дозе 93 мг/кг (ЕД₅₀) и Ибупрофен в дозе 4.98 мг/кг (ЕД₅₀). Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием *t* критерия Стьюдента [127]. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$.

Все изученные соединения (**Таблица 3.1**) показали анальгетическое действие превышающее уровень препарата сравнения метамизола натрия. Соединение **5в** показало анальгетическое действие близкое к уровню препарата сравнения Ибупрофена, его можно рекомендовать для углубленных фармакологических испытаний.

Таблица 3.1 - Изучение анальгетической активности ряда синтезированных соединений

Соединения	Доза, мг/кг	Время оборонительного рефлекса через 2 ч
2а	50, в/б	19.48±0.60
2б	50, в/б	19.42±0.68
5а	50, в/б	20.10±1.025
5б	50, в/б	20.40±0.72

Соединения	Доза, мг/кг	Время оборонительного рефлекса через 2 ч
5в	50, в/б	22.18±0.94
Контроль (2% крахм. слизь)	50, в/б	10.10±0.43
Метамизол натрия	93 (ED ₅₀)	16.33±3.02
Ибупрофен	4.98 (ED ₅₀)	24.60±1.26

Синтезированы представители 19 рядов малодоступных или ранее недоступных конденсированных и спиробисгетероциклических систем и мостиковых структур, изучены их ЯМР ¹H, ¹³C и ИК спектры, структура 13 соединений доказана рентгеноструктурным анализом.

Разработаны препаративные методы синтеза ранее неописанных пирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов, 8а-хлорпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов, 8а-гидроксипирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов, 8а-алкоксипирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов, 8а-ариллтиопирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов, 8а-гетариламинопирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов 4-(пиперазин-2-илиден)пирролидин-2,3-дионон, пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-1,6,7-трионов, бензо[*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-1,6,7-трионов, [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-1,6,7-трионов, бензо[*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[3,2-*f*][1,4]тиазепин-1,6,7-трионов, 4'-гидрокси-1'-(2-(фениламино)этил)спиро[индол-3,2'-пирролов], 1'-[2-(фениламмоний)этил]спиро[индол-3,2'-пиррол]-4'-олатов, N'-[пирроло[1,2-*a*]пиразин-8а-ил]бензгидразидов, N'-(пирроло[1,2-*a*]пиразин-7-илиден)бензгидразидов, спиро[инден-2,8'-[7,13*b*]метаноиндено[2,1-*c*]пиразино[1,2-*a*]азепин]-1,1',3,6',13'-пентаонон. Разработан новый подход к синтезу аналогов цикло(Gly-Pro), представителя 2,5-дикетопиперазинов – самых малых циклических пептидов из известных.

Разработанные методы эффективны, просты в исполнении, не требуют использования защитных групп или дорогостоящих катализаторов.

Заключение

1. Установлено, что 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионы реагируют с О- и S- мононуклеофилами с присоединением нуклеофильного центра мононуклеофила к атому C^{8a} , а с N-мононуклеофилами по двум направлениям: с присоединением нуклеофильного центра мононуклеофила к атому C^{8a} или к карбонильной группе $C^7=O$. Найдено, что присоединение О-, S-, N-мононуклеофилов к атому C^{8a} пирролопиразинтрионов обратимо.
2. Установлено, 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионы реагируют с 2,4-динитрофенилгидразином и с ариламинами, выступающими в роли 1,1-N,N-бинуклеофилов, с первоначальным переамидированием γ -лактамного фрагмента пирролопиразинтрионов и последующей внутримолекулярной циклизацией.
3. Показано, что 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионы реагируют с 1,2-N,N- 1,4-N,N- и 1,4-N,S- бинуклеофилами с первоначальным присоединением более активной нуклеофильной группы (меркаптогруппы в 1,4-N,S-бинуклеофилах) к атому C^{8a} и последующей внутримолекулярной циклизацией с участием второй нуклеофильной группы бинуклеофила и карбонила ароильной группы. В случае 1,2-N,N- бинуклеофилов образующийся продукт циклизации (пиразолидин) претерпевает раскрытие по связи C^3-C^{3a} .
4. Установлено, что 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трионы реагируют с 1,3-C,N- бинуклеофилами с последовательным присоединением групп β -СН и NH енаминового фрагмента енаминов к атомам C^{8a} и C^1 пирролопиразинтрионов и расщеплением пиразинового цикла по связи C^1-N^2 .
5. Показано, что 8-бензоилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7(2*H*)-трион взаимодействует с биндоном, выступающим в роли 1,3-C,C-бинуклеофила, с образованием продукта [3+3]-нуклеофильного присоединения биндона к атомам C^7 и C^{8a} пирролопиразинтриона.

6. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, проявляющие анальгетическую активность, превышающую активность препарата сравнения анальгина.

Выводы

Анализ полученных результатов позволяет выделить два пути взаимодействия 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов с моноклеофильными реагентами – основной **А** и минорный **Б** (Схема 2.36).

Взаимодействие ППТ с *O*- и *S*- моноклеофилами приводит к образованию 8а-замещенных пирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7(2*H*)-трионов (**путь А**).

При взаимодействии с *N*-моноклеофилами реализуются как **путь А**, так и **путь Б** (образование ароилгидразонов). Слабополярные растворители и невысокие температуры способствуют реализации **пути А**, а высокие температуры и полярные растворители способствуют реализации **пути Б**.

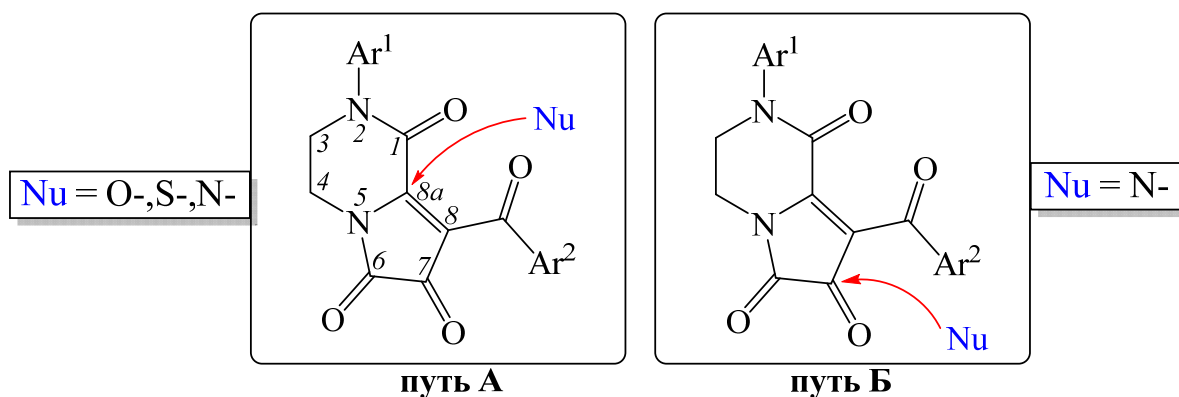


Схема 2.36

Анализ полученных результатов позволяет выделить четыре основных пути взаимодействия ППТ с бинуклеофильными реагентами (Схемы 2.37 и 2.38).

Взаимодействие ППТ с 1,1-*N,N*-бинуклеофилами приводит к образованию 4-(пиперазин-2-илиден)пирролов (**Путь В**).

При взаимодействии ППТ с 1,2-*N,N*- 1,4-*N,N* и 1,4-*S,N*-бинуклеофилами реализуется **путь Г**. В случае с 1,4-*N,N* и 1,4-*S,N*-бинуклеофилами образуются конденсированные гетероциклические соединения, содержащие 1,4-дiazепиновый фрагмент или 1,4-тиазепиновый фрагмент, а в случае с 1,2-*N,N*-бинуклеофилами, в результате [1,4]-ацилотропного сдвига аромильной группы, образуются 8-незамещенные пирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6-дионы.

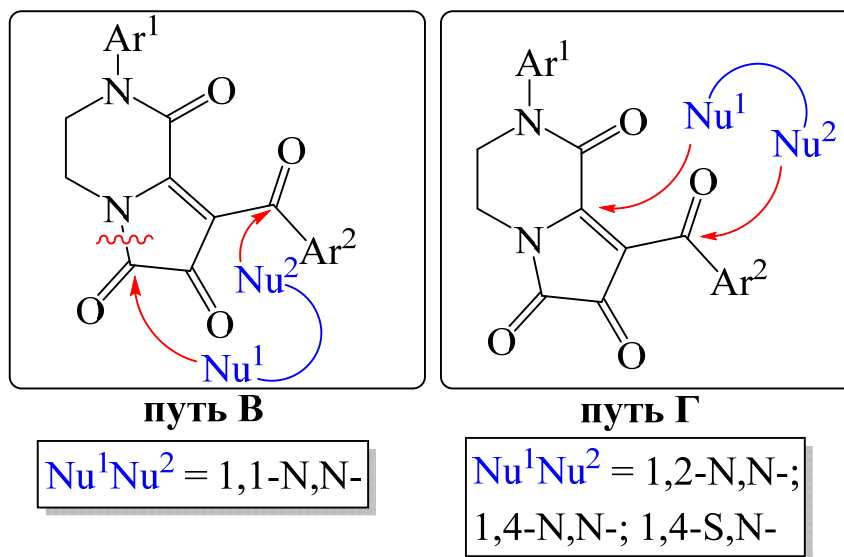


Схема 2.37

При взаимодействии ППТ с 1,3-*C,N*-бинуклеофилами реализуется **путь Д** и образуются спиро[индол-3,2'-пирролы].

При взаимодействии ППТ с 1,3-*C,C*-бинуклеофилами реализуется **путь Е** и образуются спиро[инден-2,8'-[7,13b]метаноиндено[2,1-*c*]пиазино[1,2-*a*]азепины].

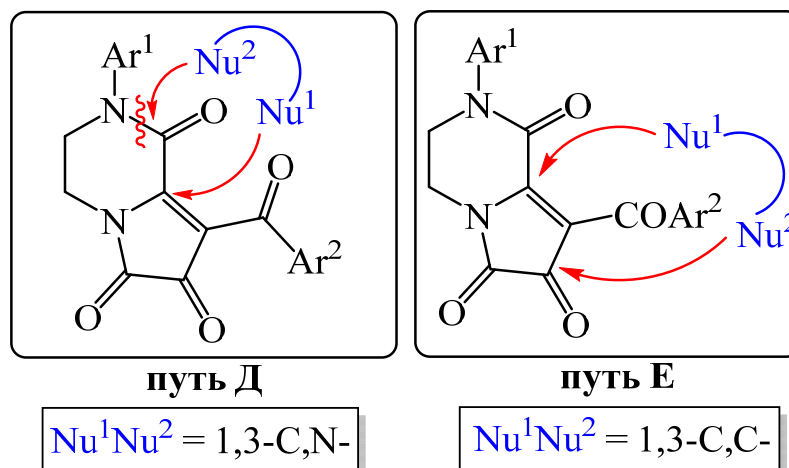


Схема 2.38

Реализация одного из этих реакционных направлений определяется природой и стерической доступностью нуклеофильных центров, а также расстоянием между ними. Ближайшими структурными аналогами ППТ являются ПХТ, что позволяло ожидать совпадение реакционных направлений. Однако некоторые различия несомненны. В реакциях с 1,3-С,N-бинуклеофилами ППТ реагируют не по **пути Е**, как ПХТ, а по **пути Д**, подобно ПБТ, что весьма необычно.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования основаны на расширении границ применимости разработанных методов за счет использования новых гетарено[е]пиррол-2,3-дионов и новых классов нуклеофильных реагентов, а также на более разностороннем изучении фармакологической активности синтезированных соединений.

Список сокращений

ВВС	внутримолекулярная водородная связь
ДМСО	- диметилсульфоксид
КТ	- комнатная температура
МВС	межмолекулярная водородная связь
<i>о</i> -ФДА	<i>о</i> -фенилендиамин
ПБТ	пирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы
ПВД	пирроло[2,1- <i>a</i>]изохинолин-2,3-дионов
ППТ	8-ароилпирроло[1,2- <i>a</i>]пиразин-1,6,7-трионы
ПХТ	пирроло[1,2- <i>a</i>]хиноксалин-1,2,4-трионы
<i>n</i> -ТСК	- <i>n</i> -толуолсульфокислота
ТСХ	- тонкослойная хроматография
ЯМР	- ядерный магнитный резонанс
DCC	- <i>N,N'</i> -дициклогексилкарбодиимид
DCU	- <i>N,N'</i> -дициклогексилмочевина
EWG	электроноакцепторная группа
MW	микроволновое облучение

Список литературы

1. Пат. 2606230 Российская Федерация, МПК. C07D409/12. (Z)-Этил 2-(4-(4-хлорфенил)-2,4-диоксо-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-илиден)бутанамидо)-4-метил-5-фенилтиофен-3-карбоксилат, обладающий противодиабетической активностью, и способ его получения / Д.И. Пчелинцева, В.П. Котегов, П.Т. Павлов, И.В. Машевская, Р.Р. Махмудов; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (RU). – № 2015145092; заявл. 20.10.2015; опубл. 10.01.2017, Бюл. № 1.
2. Пат. 2199537 Российская Федерация, МПК. C07D413/12. Триазиламиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-3-(2-оксо-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазинил)-2-бутеновой кислоты, проявляющие противовоспалительную активность / И.В. Машевская, Л.В. Аникина, Ю.Б. Вихарев, В.А. Сафин, С.В. Кольцова, А.Н. Масливец; заявитель и патентообладатель Пермский государственный университет (RU). – № 2001122210/04; заявл. 08.08.2001; опубл. 27.02.2003, Бюл. № 6.
3. Пат. 2360914 Российская Федерация, МПК C07D487/10. Анальгетическое средство / Н.Л. Рачева, А.Н. Масливец, Р.Р. Махмудов, А.Н. Федорцева; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Пермский государственный университет» (RU). – № 2007140037/04; заявл. 31.10.2007; опубл. 10.07.2009, Бюл. № 19.
4. Пат. 2471798 Российская Федерация, МПК C07D487/04. 3-Ароил-2-(2-арилгидразоно)пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,4-(2*H*,5*H*)дионы, обладающие анальгетической активностью / И.В. Машевская, Л.В. Куслина, Р.Р. Махмудов, А.Н. Масливец; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Пермский государственный университет» (RU). – № 2011132175/04; заявл. 29.07.2011; опубл. 10.01.2013, Бюл. № 1.

5. Пат. 2320660 Российская Федерация, МПК C07D471/10. 1-Ароилокси-4-гидрокси-3-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,7,8,8а-декагидрохиноксалин-2-спиро(1-о-гидроксифенил-4,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирролы) и способ их получения / И.В. Машевская, А.Н. Масливец, А.Я. Тихонов, Д.Г. Мажукин; заявители и патентообладатели: ГОУ ВПО «Пермский государственный университет» (RU), Новосибирский институт органической химии СО РАН им. Н.Н. Ворожцова (RU). – № 2007103794/04; заявл. 31.01.2007; опубл. 27.03.2008, Бюл. № 9.
6. Пат. 2257386 Российская Федерация, МПК C07D487/08. 20-ароил-12-гидрокси-17,17-диметил-3-фенил-3,10,13-триазапентацикло[10.7.1.0^{1,10}.0^{4,9}.0^{14,19}]эйкоза-4,6,8,14(19)-тетраен-2,11,15-трионы и способ их получения / И.В. Машевская, А.В. Дувалов, К.С. Боздырева, М.Л. Клинина, Р.О. Дыренков, А.Н. Масливец; заявитель и патентообладатель Пермский государственный университет (RU). – № 2004113761/04; заявл. 05.05.2004; опубл. 27.07.2005, бюл № 21.
7. Пат. 2330850 Российская Федерация, МПК C07D471/04. 1-(3,4-диэтоксифенил)-2,3,5,6-тетрагидро-(3,4-диэтоксibenзо)[g]хиноксалино[2,3-*b*]индолизина гидрохлорид, проявляющий прямое антикоагулянтное действие / Н.Н. Польшгалова, Е.В. Вихарева, Б.Я. Сыропятов, Н.Г. Исмаилова, А.Г. Михайловский, М.И. Вахрин; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (RU). – № 2006139489/4; заявл. 07.11.2006; опубл. 10.08.2008, Бюл. № 22.
8. European patent EP1433789 A1, Int.Cl. C07D 471/14. Pyrrolopyrazines and their use as selective apoptosis inducers / F. Bachmann, M. Eberle and A. Strebel; applicant – Aponetics A.G.(Switz.). – EP20020406143, filing date 24.12.2002, publication date 30.06.2004.
9. Song, F. Brevianamides with antitubercular potential from a marine-derived isolate of *Aspergillus versicolor* / F. Song, X. Liu, H. Guo, B. Ren, C. Chen, A.M. Piggott, K. Yu, H. Gao, Q. Wang, M. Liu, X. Liu, H. Dai, L. Zhang, R.J. Capon // Org. Lett.– 2012. – Vol. 14. – №. 18. – P. 4770-4773.

10. Yamakawa, T. Total synthesis of tryprostatins A and B / T. Yamakawa, E. Ideue, J. Shimokawa, T. Fukuyama, // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2010. – Vol. 49. – №. 48. – P. 9262-9265.
11. Lou J. Metabolites from *Alternaria* fungi and their bioactivities / J. Lou, L. Fu, Y. Peng, L. Zhou // *Molecules.* – 2013. – Vol. 18. – №. 5. – P. 5891-5935.
12. Wang Y. Developments around the bioactive diketopiperazines: a patent review / Y. Wang, P. Wang, H. Ma, W. Zhu // *Expert opinion on therapeutic patents.* – 2013. – Vol. 23. – №. 11. – P. 1415-1433.
13. Андрейчиков, Ю.С. Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов / Ю.С. Андрейчиков, В.Л. Гейн, В.В. Залесов, А.П. Козлов, Г. Колленц, А.Н. Масливец, Е.В. Пименова, С.Н. Шуров - Пермь: изд-во Перм. гос. ун-та, 1994. - 211 с.
14. Mikhailovskii, A.G. Pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines (review) / A.G. Mikhailovskii, V.S. Shklyayev // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1997. – Vol. 33. – №. 3. – P. 243-265.
15. Масливец, А.Н. 2,3-Дигидро-2,3-пирролдионы / А.Н. Масливец, И.В. Машевская - Пермь: изд-во Перм. гос. ун-та, 2005. - 126 с.
16. Машевская, И.В. Синтез и химические превращения 2,3-дигидропиррол-2,3-дионов, аннелированных по стороне [*a*] азагетероциклами (Обзор) / И.В. Машевская, А.Н. Масливец // *ХГС.* – 2006. – № 1. – С. 3-25.
17. Алиев, З.Г. Исследование диоксогетероциклов методом рентгеноструктурного анализа / З.Г. Алиев, А.Н. Масливец, И.В. Машевская, П.С. Силайчев - Пермь: изд-во Перм. гос. ун-та, 2012. - 130 с.
18. Масливец, А.Н. Исследование диоксогетероциклов методом рентгеноструктурного анализа. Ч.2 / А.Н. Масливец, Е.Е. Степанова, М.В. Дмитриев, В.В. Коновалова - Пермь: изд-во Перм. гос. ун-та, 2014. - 155 с.
19. Jones, R.C.F. Annulation of imidazolines with bis-electrophiles: Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines/ R.C. Jones, P. Patel, S.C. Hirst and M.J. Smallridge // *Tetrahedron.* – 1998. – Vol. 54. – №. 22. – P. 6191-6200.
20. Chukanov, N.V. The unusual thermal transformations of the dimethyl 2,2,3,3-tetramethyl-7a-R-1,2,3,7a-tetrahydroimidazo[1,2-*b*]isoxazole-6,7-dicarboxylate

- derivatives / N.V. Chukanov, S.A. Popov, G.V. Romanenko and V.A. Reznikov // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64. – №. 30. – P. 7432-7436.
21. Jones, R.C.F. Synthesis of ene-1,1-diamines and pyrrolo[1,2-*a*]imidazolediones by 4,5-dihydroimidazole N-oxide cycloaddition and isoxazoline ring opening / R.C. Jones, J.N. Martin, P. Smith, T. Gelbrich, M.E. Light, and M.B. Hursthouse // *Chem. Commun.* – 2000. – №. 19. – P. 1949-1950.
 22. Bhattia, S.H. Synthesis of reactive γ -lactams related to penicillins and cephalosporins / S.H. Bhattia, G.M. Davies, P.B. Hitchcock, D. Loakes and D.W. Young // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 1999. – № 17. – P. 2449-2454.
 23. Dagoneau, D. Enantioselective Total Syntheses of (-)-Rhazinilam, (-)-Leucomidine B, and (+)-Leuconodine F / D. Dagoneau, Z. Xu, Q. Wang and J. Zhu // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2016. – Vol. 55. – № 2. – P. 760-763.
 24. Mikhailovskii, A.G. Allylboration of isatin and 2,3-dioxopyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines / A.G. Mikhailovskii, A.V. Ignatenko and Y.N. Bubnov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1998. – Vol. 34. – №. 7. – P. 785-790.
 25. Mikhailovskii, A.G. Properties of 4-chloromethyl-2,2-dimethyl-1,2-dihydrobenzo[*f*]isoquinoline / A.G. Mikhailovskii and M.I. Vakhrin // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2002. – Vol. 38. – № 2. – P. 205-209.
 26. Kuo, R.Y. Antiplatelet activity of synthetic pyrrolo-benzylisoquinolines / R.Y. Kuo, C.C. Wu, F.R. Chang, J.L. Yeh, J. Chen and Y.C. Wu // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – Vol. 13. – №. 5. – P. 821-823.
 27. Polygalova, N.N. Reaction of 2,3-dioxopyrrolo-[2,1-*a*]isoquinolines with aromatic and secondary aliphatic amines / N.N. Polygalova, A.G. Mikhailovskii // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2005. – Vol. 41. – №. 9. – P. 1173-1177.
 28. Polygalova, N.N. Enamines of the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline series in the Chichibabin synthesis of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines and in reaction with oxalyl chloride / N.N. Polygalova, A.G. Mikhailovskii, E.V. Vikhareva and M.I. Vakhrin // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2007. – Vol. 43. – № 7. – P. 900-905.
 29. Surikova, O.V. Synthesis of isoquinoline derivatives of quinoxalin-2-one from pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-2,3-diones and o-phenylenediamine/ O.V. Surikova, Z.G.

- Aliev, N.N. Polygalova, A.G. Mikhailovskii and M.I. Vakhrin // Russ. J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 44. – №. 6. – P. 901-905.
30. Afon'kin, A.A. 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-ylidenoacetonitrile in some fusion reactions / A.A. Afon'kin, M.L. Kostrikin, A.E. Shumeiko and A.F. Popov // Russ. J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 47. – №. 5. – P. 731-745.
31. Mikhailovskii, A.G. Acylation reaction of the 3,3-dimethylisoquinoline series enamionitrile and properties of 5,5-dimethyl-2,3-dioxo-2,3,5,6-tetrahydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-1-carbonitrile / A.G. Mikhailovskii, O.V. Surikova, P.A. Chugainov and M.I. Vakhrin // Chem. Heterocycl. Compd. – 2013. – Vol. 49. – №. 7. – P. 974-979.
32. Surikova, O.V. Thiocarbamoylation of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline enamines with phenylisothiocyanate / O.V. Surikova and A.G. Mikhailovskii // Russ. J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 50. – № 9. – P. 1306-1311.
33. Mikhailovskii, A.G. Synthesis and properties of 1-aroyle-5,5-dialkyl-2,3,5,6-tetrahydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-2,3-diones / A.G. Mikhailovskii, A.S. Yusov and O.V. Gashkova // Russ. J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 52. – № 2. – P. 223-227.
34. Hosoi, S. Synthesis of four possible stereoisomers of 1,2-epoxy-3-hydroxyerythrins: total synthesis of an alkenoid-type erythrin alkaloid, (±)-erythratidine / S. Hosoi, M. Nagao, Y. Tsuda, K. Isobe, T. Sano and T. Ohta // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 – 2000. – №. 10. – P. 1505-1511.
35. Yoshida, Y. Biomimetic Total Synthesis of (±)-8-Oxoerythrin / Y. Yoshida, K. Mohri, K. Isobe, T. Itoh and K. Yamamoto // J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74. – № 16. – P. 6010-6015.
36. Nimgirawath S. Total syntheses of telisatin A, telisatin B and lettowianthine / S. Nimgirawath and P. Udomputtimekakul // Molecules. – 2009. – Vol. 14. – № 3. – P. 917-924.
37. Thasana, N. A facile synthesis of telisatin a via microwave-promoted annulation and Reformatsky reaction / N. Thasana, B. Bjerke-Kroll and S. Ruchirawat // Synlett. – 2008. – №. 04. – P. 505-508.

38. Zorn, C. Chameleon Thermal Behavior of Cycloadducts of Nitrones to Methyl 2-Chloro-2-cyclopropylidene- and 2-Chloro-2-spiropentylideneacetates / C. Zorn, A. Goti, A. Brandi, K. Johnsen, M. Noltemeyer, S. I. Kozhushkov, and A. de Meijere // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64. – №. 3. – P. 755-763.
39. Толмачева, И.А. Рециклизация 3-гетероилпирролобензоксазинтрионов под действием о-фенилендиаминa / И.А. Толмачева, И.В. Машевская, А.Н. Масливец // *ЖОрХ.* – 2001. – Т 37. – № 4. – С. 630-631.
40. Машевская, И.В. Синтез, антибактериальная и аналгетическая активность 3-ацил-1,2,4,5-тетрагидро[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионов / И.В. Машевская, Р.Р. Махмудов, Г.А. Александрова, О.В. Головнина, А.В. Дувалов, А.Н. Масливец // *Хим.-фарм. ж.* – 2001. – Т. 35. – № 4. – С. 20-21.
41. Толмачева, И.А. Нуклеофильные превращения гетероциклических производных 4-гетерил-2,4-диоксобутановых кислот / И.А. Толмачева, И.В. Машевская, А.Н. Масливец // *ЖОрХ.* – 2002. – Т 38. – № 2. – С. 303-307.
42. Масливец, А.Н. Взаимодействие 3-ароил-1,2,3,4-тетрагидро[1,2-*a*]пирролохиноксалин-1,2,4-трионов с о-фенилендиаминoм / А.Н. Масливец, И.В. Машевская, С.В. Кольцова, А.В. Дувалов, В.П. Фешин // *ЖОрХ.* – 2002. – Т.38. – № 5. – С. 775-779.
43. Боздырева, К.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы L. Синтез и термолиз 3-ароил и 3-гетероил-5-фенил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионов / К.С. Боздырева, И.В. Смирнова, А.Н. Масливец // *ЖОрХ.* – 2005. – Т.41. – № 7. С. 1101-1108.
44. Машевская, И.В. Региоселективное взаимодействие гетероилпировиноградных кислот с 2,3-диаминопиридином // *ХГС.* – 2000. – № 9. – С. 1277-1278.
45. Алиев, З.Г. Взаимодействие 3(*Z*)-бензоилметилен-6-нитро-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-2-она с оксалилхлоридом / З.Г. Алиев, О.П. Красных, А.Н. Масливец, Л.О. Атовмян // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2000. – № 12. – С. 2080-2082.
46. Semenova, T.D. Chemistry of Acyl(imido)ketenes: IX. Synthesis and Thermolysis of 3-Aroyl-8-chloro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones /

- T.D. Semenova and O.P. Krasnykh // Russ. J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 41. – №. 8. – P. 1222-1227.
47. Масливец, А.Н. Необычное взаимодействие гетероциклического енамина с оксалилхлоридом / А.Н. Масливец, О.В. Головнина, О.П. Красных, З.Г. Алиев // ХГС. – 2000. – № 1. – С. 113-114.
48. Алиев, З.Г. Взаимодействие 3-этоксикарбонилметилена-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалона с оксалилхлоридом. Синтез, кристаллическая и молекулярная структура 4-этоксикарбонил-3,5-дигидро-2*H*-пирано[2,3-*b*]хиноксалин-2,3-диона / З.Г. Алиев, А.Н. Масливец, О.В. Головнина, О.П. Красных, Л.О. Атовмян // ЖСХ. – 2002. – Т. 43. – № 3. – С. 576-579.
49. Silaichev, P.S. One-pot synthesis of two dioxoheterocycles / P.S. Silaichev, M.A. Kryuchkova, A.N. Maslivets // Russ. J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 45. – №. 11. – P. 1730-1731.
50. Maslivets A.N. A new direction in the reaction of an enamino ketone with oxalyl chloride / A.N. Maslivets, N.Y. Lisovenko, O.V. Golovnina, E.S. Vostrov, O.P. Tarasova // Chem. Heterocycl. Compd. – 2000. – Vol. 36. – №. 4. – P. 483-484.
51. Cheng, Y. Annulation of heterocyclic secondary enamines with dicarboxylic acid dichlorides, an unexpected ring size effect / Y. Cheng, H.B. Yang, Z.T. Huang and M.X. Wang // Tetrahedron Lett. – 2001. – Vol. 42. – №. 9. – P. 1757-1759.
52. Cheng, Y. Unexpected ring size effect of the annulation reaction of heterocyclic secondary enamines with dicarboxylic acid dichlorides / Y. Cheng, H.B. Yang, M.X. Wang and D.J. Williams // Tetrahedron. – 2002. – Vol. 58. – №. 14. – P. 2821-2829.
53. Кистанова, Н.С. Синтез новой гетероциклической системы пирроло[1,2-*a*][4,1]бензоксазепина / Н.С. Кистанова, И.В. Машевская, К.С. Боздырева, А.Н. Масливец // ХГС. – 2003. – № 5. – С. 773-775.
54. Востров, Е.С. Новый путь синтеза пирроло[1,2-*a*]хиназолинов / Е.С. Востров, Д.В. Гилев, А.Н. Масливец // ХГС. – 2004. – № 4. – С. 629-630.
55. Масливец, А.Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы XXXIII. Синтез 3-ароил-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[5,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов и их взаимодействие с водой и спиртами / А.Н. Масливец, И.В. Машевская, О.П.

- Красных, С.Н. Шуров, Ю.С. Андрейчиков // ЖОрХ. – 1992. – Т. 28. – № 12. – С. 2545-2553.
56. А.с. 1768603 СССР, МПИ С 07 D 498/04. Способ получения 2,3а-дигидрокси-3-бензоил-3а,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,4-диона / А.Н. Масливец, И.В. Машевская, Л.И. Смирнова, Ю.С. Андрейчиков (СССР). – № 4861172/04; заявл. 20.08.90; опубл. 15.10.92, Бюл. № 38.
57. Машевская, И.В. Взаимодействие 3-ароил(гетероил)-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионов с моноклеофильными реагентами / И.В. Машевская, Д.Ф. Гумерова, К.С. Боздырева, И.А. Толмачева, А.Н. Масливец. Пермь, 2002. – 9 с. – Деп. в ВИНТИ 17.05.02. № 866-B2002.
58. Машевская, И.В. Сравнительная характеристика нуклеофильного присоединения к гетарено[*a*]2,3-дигидро-2,3-пирролдионам / И.В. Машевская, Д.Ф. Гумерова, И.А. Толмачева, А.Н. Масливец. Пермь, 2002. – 11 с. – Деп. в ВИНТИ 06.11.2002. № 1908-B2002.
59. Гумерова, Д.Ф. Кинетика присоединения спиртов к 3-ароил-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]безоксазин-1,2,4-трионам / Д.Ф. Гумерова, И.В. Машевская, А.Н. Масливец, А.П. Козлов. // ЖОрХ. – 2003. – Т. 39. – № 7. – С. 1057-1059.
60. Семенова, Т.Д. Химия ацил(имидоил)кетенов. IX. Синтез и термолиз 3-ароил-8-хлор-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов / Т.Д. Семенова, О.П. Красных // ЖОрХ. – 2005. – Т. 41. – № 8. – С. 1245-1250.
61. Mikhailovskii, A.G. Synthesis of enaminoketo esters of the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline series / A.G. Mikhailovskii, V.S. Shklyayev // Chem. Heterocycl. Compd. – 1995. – Vol. 31. – №. 12. – P. 1475-1475.
62. Машевская, И.В. Синтез и нуклеофильные превращения гетерено[*a*]пиррол-2,3-дионов: дис. ... д-ра хим. наук: 02.00.03 / Машевская Ирина Владимировна. – Пермь. – 2006. – 326 с.
63. Масливец, А.Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XXXVII. Взаимодействие 3-ароил-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[5,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с алкил- и арламинами / А.Н. Масливец, И.В. Машевская, Ю.С. Андрейчиков // ЖОрХ. – 1993. – Т. 29. – № 10. – С. 2056-2064.

64. А.с. 1810341 СССР, МКИ С 07 D 265/36. Способ получения 4-метил-3-нитрофениламида 2,4-диоксо-3-(2-оксо-3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-3-илиден)-4-(4-толил)бутановой кислоты / А.Н. Масливец, И.В. Машевская, Ю.С. Андрейчиков, Г.А. Александрова (СССР). – № 4901375/04; заявл. 09.01.91; опубл. 23.04.93, Бюл. №15.
65. Машевская, И.В. Продукты взаимодействия гетерено[*a*]-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов с арил- и гетериламинами и их фармакологическая активность / И.В. Машевская, Р.Р. Махмудов, Г.А. Александрова, О.С. Кудинова, С.В. Кольцова, А.Ф. Голенева, А.Н. Масливец // Хим.–фарм. ж. – 2000. – Т. 34. – № 12. – С. 13-16.
66. Mashevskaya, I.V. Synthesis and antiinflammatory activity of the products of interaction of 4-aroyl-1, 2-dihydro-4*H*-pyrrolo[5,1-*c*][1,4]benzoxazine-1, 2, 4-triones with 4-amino-1,2,4-triazole / I.V. Mashevskaya, L.V. Anikina, Y.B. Vikharev, V.A. Safin, S.V. Kol'tsova, A.N. Maslivets // Pharm. Chem. J. – 2001. – Vol. 35. – №. 8. – P. 414-417.
67. Машевская, И.В. Необычная рециклизация замещенного пирроло[1,2-*a*]хин-оксалин-1,2,4-триона под действием бензиламина / И.В. Машевская, С.В. Кольцова, А.Н. Масливец // ХГС. – 2000. – № 11. – С. 1569-1570.
68. Алиев, З.Г. Взаимодействие 3-*n*-толуоил-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[2,1-*c*]-[1,4]бензоксазин-1,2,4-триона с бензиламином. Синтез, кристаллическая и молекулярная структура *Z*-3-(1-бензил-2-гидрокси-4,5-диоксо-2-*n*-толилтетрагидропиррол-3-иден)-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-2-она / З.Г. Алиев, А.Н. Масливец, И.В. Машевская, Ю.С. Андрейчиков, Л.О. Атовмян // Изв. АН. Сер. хим. – 1997. – № 3. – С. 566-569.
69. Mikhailovskii, A. G. Reactions of 2,3-dioxopyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines with ammonia and aliphatic amines / A.G. Mikhailovskii, N.N. Polygalova, T.S. Turova, G.A. Lobashova, M.I. Vahrin // Chem. Heterocycl. Compd. – 2004. – Vol. 40. – №. 9. – P. 1174-1178.

70. Polygalova, N.N. Synthesis of amino acid esters: derivatives of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline / N.N. Polygalova, A.G. Mikhailovskii // Chem. Heterocycl. Compd. – 2004. – Vol. 40. – №. 9. – P. 1220-1221.
71. Polygalova, N.N. Reaction of 2,3-dioxopyrrolo-[2,1-*a*]isoquinolines with aromatic and secondary aliphatic amines / N.N. Polygalova, A.G. Mikhailovskii // Chem. Heterocycl. Compd. – 2005. – Vol. 41. – №. 9. – P. 1173-1177.
72. Surikova, O.V. Reactions of 2,3-dioxopyrrolo[2,1-*a*]isoquinolinecarboxylic acid esters and amides with nitrogen-centered nucleophiles / O.V. Surikova, A.G. Mikhailovskii, N.N. Polygalova, M.I. Vahrin // Russ. J. Org. Chem. – 2008. – V. 44. – №. 6. – P. 840-844.
73. Mikhailovskii, A.G. Acylation reaction of the 3,3-dimethylisoquinoline series enamionitrile and properties of 5,5-dimethyl-2,3-dioxo-2,3,5,6-tetrahydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-1-carbonitrile / A.G. Mikhailovskii, O.V. Surikova, P.A. Chugainov, M.I. Vahrin // Chem. Heterocycl. Compd. – 2013. – Vol. 49. – №. 7. – P. 974-979.
74. Shklyayev, V.S. Synthesis of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines / V.S. Shklyayev, B.B. Aleksandrov, A.G. Mikhailovskii, M.I. Vahrin // Chem. Heterocycl. Compd. – 1987. – Vol. 23. – №. 7. – P. 790-792.
75. Polygalova, N.N. Reactions of 2,3-dioxopyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines with active N-nucleophiles / N.N. Polygalova, A.G. Mikhailovskii // Chem. Heterocycl. Compd. – 2005. – V 41. – №. 9. – P. 1178-1182.
76. Surikova, O.V. Reactions of enamino keto esters of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline series with nucleophiles / O.V. Surikova, A.G. Mikhailovskii, M.I. Vahrin // Chem. Heterocycl. Compd. – 2010. – Vol. 46. – №. 2. – P. 179-183.
77. Mikhailovskii, A. G. Synthesis and properties of enaminketohydrazides of the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline series/ A.G. Mikhailovskii, M.O. Dekaprilevich // Chem. Heterocycl. Compd. – 1998. – Vol. 34. – №. 8. – P. 957-963.
78. Surikova, O.V. Reaction of 2,3-dioxopyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines with binucleophiles / O.V. Surikova, A.G. Mikhailovskii, M.I. Vahrin // Chem. Heterocycl. Compd. – 2009. – Vol. 45. – №. 9. – P. 1131-1136.

79. Surikova, O.V. Synthesis and antifungal activity of 2-(3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ylene)-2-oxopropanoic acid amides and hydrazides/ O.V. Surikova, A.G. Mikhailovskii, G.A. Aleksandrova, I.N. Kir'yanova, M.I. Vahrin // Pharm. Chem. J. – 2010. – Vol. 44. – №. 2. – P. 58-60.
80. Surikova, O.V. Heterocyclization of caprolactam hydrazidine by the action of 2,3-dioxopyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines / O.V. Surikova, A.G. Mikhailovskii, M.I. Vahrin // Chem. Heterocycl. Compd. – 2008. – Vol. 44. – №. 2. – P. 231-232.
81. Машевская, И.В. Синтез, анальгетическая и антибактериальная активность продуктов взаимодействия гетерено[*a*]-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов с арилгидразинами / И.В. Машевская, Р.Р. Махмудов, Г.А. Александрова, А.В. Дувалов, А.Н. Масливец // Хим.–фарм. ж. – 2001. – Т. 35. – № 2. – С. 11-13.
82. Куслина, Л.В. Новое направление взаимодействия гетерено[*a*]пиррол-2,3-дионов с NH-нуклеофилами / Л.В. Куслина, И.В. Машевская, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2012. – Т. 48. – № 1. – С. 149-150.
83. Сучкова, Н.В. Синтез и анальгетическая активность продуктов взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с арил- и гетерилгидразинами / Н.В. Сучкова, Р.Р. Махмудов, И.В. Машевская, Л.В. Куслина, А.Н. Масливец // Хим.–фарм. ж. – 2013. – Т. 47. – № 9. – С. 18-21.
84. Машевская, И.В. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. С1. Взаимодействие 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с арилгидразинами. Кристаллическая и молекулярная структура замещенного 2-гидразонпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазина / И.В. Машевская, Н.В. Сучкова, Л.В. Куслина, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50. – № 3. – С. 437-439.
85. Машевская, И.В. Взаимодействие 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов с арилгидразинами / И.В. Машевская, Н.В. Сучкова, Л.В. Куслина, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2015. – Т. 51. – № 9. – С. 1326-1329.
86. Mashevskaya, I.V. Recyclization of 3-aroypyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline-1,2,4 (5*H*)-triones by the action of benzohydrazide / I.V. Mashevskaya, M.L. Klinchina, I.G.

- Mokrushin, Z.G. Aliev, A.N. Maslivets // Russ. J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 45. – №. 12. – P. 1877-1878.
87. Машевская, И.В. Внутримолекулярное замыкание триазепинового цикла при взаимодействии 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалинтрионов с гидразидом антраниловой кислоты / И.В. Машевская, Л.В. Куслина, И.Г. Мокрушин, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2011. – Т. 47. – № 4. – С. 617-619.
88. Машевская, И.В. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы LXXIV. Рециклизация 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов под действием гидразидов бензойных кислот. Кристаллическая и молекулярная структура N-[2,4-дигидрокси-5-оксо-3-(3-оксо-4*H*-хиноксалин-2-ил)-2-фенилпиррол-1-ил]бензамида / И.В. Машевская, И.Г. Мокрушин, Л.В. Куслина, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2011. – Т. 47. – № 3. – С. 242-247.
89. Mashevskaya, I.V. Synthesis and analgesic activity of the products of the interaction between 3-aroylpyrrolo [1,2-*a*]-quinoxaline-1,2,4(5*H*)-triones with benzoic acid hydrazides / I.V. Mashevskaya, R.R. Makhmudov, L.V. Kuslina, I.G. Mokrushin, S.N. Shurov, A.N. Maslivets // Pharm. Chem. J. – 2012. – Vol. 45. – №. 11. – P. 660-663.
90. Mikhailovskii, A.G. Reaction of 2,3-dioxopyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines with *o*-phenylenediamine / A.G. Mikhailovskii, V.S. Shklyayev, B.B. Aleksandrov // Chem. Heterocycl. Compd. – 1990. – Vol. 26. – №. 6. – P. 674-676.
91. Surikova, O.V. Reaction of 2,3-dioxopyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines with naphthalene-2,3-diamine / O.V. Surikova, A.G. Mikhailovskii, M.I. Vakhrin // Russ. J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 47. – №. 4. – P. 616-616.
92. Surikova, O.V. Synthesis of isoquinoline derivatives of quinoxalin-2-one from pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-2,3-diones and *o*-phenylenediamine / O.V. Surikova, Z.G. Aliev, N.N. Polygalova, A.G. Mikhailovskii, M.I. Vakhrin // Russ. J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 44. – №. 6. – P. 901-905.
93. Машевская, И.В. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы LXII. Взаимодействие 3-ароил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с 1,2-бис(гидроксиамино)циклогексаном. Необычная перегруппировка в системе

- хиноксалино-спиро-пиррола / И.В. Машевская, З.Г. Алиев, Д.Г. Мажукин, С.А. Попов, А.Я. Тихонов, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – Т. 44. – № 8. – С. 1202-1206.
94. Бабенышева, А.В. Спиро-бис-гетероциклизация 1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]-бензоксазин-1,2,4-трионов под действием 3,4-диаминофуразана / А.В. Бабенышева, Н.А. Лисовская, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2007. – Т. 43. – № 4. – С. 634-635.
95. Масливец, А.Н. Нуклеофильная рециклизация пирроло[5,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона с одновременным расщеплением оксазинового и пиррольного циклов / А.Н. Масливец, И.В. Машевская, Л.И. Смирнова, Ю.С. Андрейчиков // ХГС. – 1991. – № 10. – С. 1431.
96. Толмачева, И.А. Рециклизация 3-гетероилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов под действием *o*-фенилендиамина / И.А. Толмачева, И.В. Машевская, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2001. – Т. 37. – № 4. – С. 630-631.
97. Масливец, А.А. Каскадная рециклизация пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепинтрионов под действием *o*-фенилендиамина / А.А. Масливец, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2016. – Т. 52. – № 6. – С. 918-919.
98. Машевская, И.В. Необычное взаимодействие конденсированных 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов с *o*-фенилендиаминном / И.В. Машевская, А.В. Дувалов, С.В. Кольцова, А.Н. Масливец // ХГС. – 2000. – № 5. – С. 701.
99. Машевская, И.В. Метод построения новой конденсированной системы хиноксалино[1,2-*a*]пирроло[2,3-*b*][1,5]пиридо diaзепина / И.В. Машевская, С.В. Кольцова, А.В. Дувалов, А.Н. Масливец // ХГС. – 2001. – № 9. – С. 1281.
100. Боздырева, К.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы LVII. Рециклизация 3-пивалоилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов под действием *o*-фенилендиамина. Кристаллическая и молекулярная структура 3-[3,3-диметил-2-оксо-1-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-бутил]-1-фенилхиноксалин-2(1*H*)-она / К.С. Боздырева, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44. – № 4. – С. 612-616.

101. Машевская, И.В. Необычное взаимодействие гетерено[*a*]-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов с *o*-аминотиофенолом / И.В. Машевская, С.В. Кольцова, А.Н. Масливец // ХГС. – 2001. – № 5. – С. 705-706.
102. Масливец, А.Н. Синтез новой гетероциклической системы хиноксалино[1,2-*a*]пирроло[2,3-*b*][1,5]бензотиазепина / А.Н. Масливец, К.С. Боздырева // ХГС. – 2002. – № 12. – С. 1735-1736.
103. Боздырева, К.С. Рециклизация пирролохиноксалинтриона под действием *o*-аминотиофенола / К.С. Боздырева, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2006. – Т. 42. – № 3. – С. 475-476.
104. Машевская, И.В. Рециклизация пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов под действием активированного енамина / И.В. Машевская, И.А. Толмачева, О.Ю. Тиунова, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // ХГС. – 2002. – № 4. – С. 565-566.
105. Машевская, И.В. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы XLVIII. Взаимодействие 3-ароил- и 3-гетероил-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-*c*]-[1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с 3-амино-5,5-диметил-2-циклогексен-1-оном / И.В. Машевская, А.В. Дувалов, И.А. Толмачева, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2004. – Т. 40. – № 9. – С. 1405-1409.
106. Пат. 2238272 Российская Федерация, МПК C07D487/10. Способ получения 1-алкил-6,6-диметил-2,4-диоксо-2,3,5,6,7-гексагидро-1*H*-индол-3-спиро-2-(1-арил-3-ароил-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидропирролов) / Ю.Н. Банникова, А.Н. Масливец; заявитель и патентообладатель Пермский государственный университет (RU). – № 2003114396/04; заявл. 19.05.2003; опубл. 20.10.2004, Бюл. № 29.
107. Рачёва, Н.Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы LI. Взаимодействие 3-ароил-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с 3-амино-5,5-диметил-2-циклогексен-1-онами / Н.Л. Рачёва, С.Н. Шуров, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2007. – Т. 43. – № 1. – 103-110.

108. Рачёва, Н.Л. Spiro-гетероциклизация пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-триона под действием циклического энгидразина / Н.Л. Рачёва, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44. – № 6. – 943-944.
109. Рачёва, Н.Л. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы LX. Взаимодействие 3-ароил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с циклическими энгидразинокетонами. Кристаллическая и молекулярная структура 1-*m*-нитробензоиламино-6,6-диметил-2,4-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-индол-3-спиро-2'-(3'-бензоил-4'-гидрокси-1'-*o*-гидроксифенил-5'-оксо-2',5'-дигидро-1'*H*-пиррола) / Н.Л. Рачёва, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44. – № 6. – 848-851.
110. Бабенышева, А.В. Spiro-бисгетероциклизация гетерено[*a*]пиррол-2,3-дионов при действии *N*-алкиланилинов / А.В. Бабенышева, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44. – № 9. – С. 1418-1419.
111. Тутынина, Н.М. Spiro-гетероциклизация 3-ацилпирроло[1,2-с][1,4]-бензоксазин-1,2,4-трионов под действием тетрагидрохинолина / Н.М. Тутынина, В.А. Масливец, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50. – № 3. – С. 461-462.
112. Масливец, А.А. Каскадная spiro-гетероциклизация пирроло[1,2-*a*]-[4,1]бензоксазепинтрионов под действием карбоциклических енаминокетонов / А.А. Масливец, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2015. – Т. 51. – № 8. – С. 1213-1214.
113. Bozdyreva, K.S. Nucleophilic [3+3] addition of dimedone *N*-alkylimines to pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline-1,2,4-triones / K.S. Bozdyreva, A.N. Maslivets, Z.G. Aliev // Mendeleev Commun. – 2005. – Vol. 15. – №. 4. – P. 163-164.
114. Ластовский Р.П. β-хлорэтиламин хлористоводородный / Р.П. Ластовский, И.Д. Колпакова, Л.В. Криницкая, Т.И. Иванова // Методы получения химических реактивов и препаратов. Вып. 12. 1965. – С. 128.
115. Морлян Н.М. *N*-Фенилэтилендиамин / Н.М. Морлян, Ж.Л. Багратуни, А.К. Гегамян // Методы получения химических реактивов и препаратов. Вып. 23. М.: ИРЕА. 1971. – С. 144.

116. Milyutin, A.V. Synthesis and biological activity of 3-arylmethylene-substituted 1-methyl(phenyl)-piperazin-2-ones / A.V. Milyutin, N.V. Safonova, R.R. Makhmudov, G.N. Novoselova, A.F. Goleneva, Y.S. Andreichikov // *Pharm. Chem. J.* – 1996. – Vol. 30. – №. 3. – P. 186-188.
117. Andreichikov Y.S. 5-Arylfuran-2,3-diones / Y.S. Andreichikov, Y.A. Nalimova, G.D. Plakhina, R.F. Saraeva, S.P. Tendryakova // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1975. – Vol. 11. – №. 11. – P. 1252-1254.
118. Жунгиету Г.И. Изатин и его производные / Г.И. Жунгиету, М.А. Рихтер Кишинев: Штиинца. 1997. – 228 с.
119. Spek, A.L. Single-crystal structure validation with the program PLATON / A.L. Spek // *J. Appl. Crystallogr.* – 2003. – Vol. 36. – №. 1. – P. 7-13.
120. Sheldrick, A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // *Acta Cryst. A* – 2008. – Vol. 64. – №. 1. – P. 112-122.
121. SCALE3 ABSPACK: CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014).
122. Palatinus L., Chapuis G. SUPERFLIP – a computer program for the solution of crystal structures by charge flipping in arbitrary dimensions // *J. Appl. Crystallogr.* – 2007. – Vol. 40. – №. 4. – P. 786-790.
123. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL / G.M. Sheldrick // *Acta Cryst. C*. – 2015. – Vol. 71. – №. 1. – P. 3-8.
124. Dolomanov, O.V. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A. Howard, H. Puschmann // *J. Appl. Crystallogr.* – 2009. – Vol. 42. – №. 2. – P. 339-341.
125. Eddy, N.B. Synthetic Analgesics. II. Dithienylbutenyl- and Dithienylbutylamines / N.B. Eddy, D.J. Leimbach // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1953. – V. 107. – P. 385–393.
126. Фисенко, В.П. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. В.П. Фисенко – М.: Ремедиум, 2000. – 389 с.

127. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький // 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медгиз, 1963. – 152 с.